UNIVERSITÉ DE PARIS V - R. DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIMONE CLAIRE VIALA

Née le 8 Octobre 1949 à Nice (06000)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DYSGLOBULINÉMIES ET AMYLOSE GASTRIQUE

PRÉSIDENT : MONSIEUR F. DELBARRE, PROFESSEUR

UNIVERSITÉ DE PARIS V_ R. DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN PORT-ROYAL

Année 1975 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIMONE CLAIRE **VIALA**

Née le 8 Octobre 1949 à Nice (06000)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

DYSGLOBULINÉMIES ET AMYLOSE GASTRIQUE

PRÉSIDENT : MONSIEUR F. DELBARRE, PROFESSEUR

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes P A R E N T S ,

A mes S O E U R S ,

en témoignage de ma profonde reconnaissance
et de mon affection.

A mes A M I S

A N O T R E M A I T R E ,

Monsieur le Doyen Florian DELBARRE,

Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Rhumatologie Médicale et Sociale
à la Faculté de Médecine de COCHIN PORT-ROYAL,
Directeur du Centre de Recherches sur
les maladies ostéo-articulaires,

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse,

qu'il trouve ici le témoignage de notre
profond respect, de notre admiration et
de nos remerciements.

A M O N M A I T R E ,

Monsieur Jacques CAYLA ,

Professeur au Collège de Médecine,
Médecin des Hôpitaux de Paris,

qui m'a accueillie dans son Service
et m'a toujours témoigné une attention
bienveillante qui m'a permis la réalisation
de ce travail qu'il m'a confié,

qu'il trouve ici, l'expression de ma
respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Jacques RONDIER ,

Chef de Clinique,
Assistant des Hôpitaux de Paris,

qui avec une grande patience et une inépuisable gentillesse, m'a aidée tout au long de ce travail,

qu'il trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A Monsieur le docteur FOREST ,

Chef de Travaux à la Faculté,
Assistant des Hôpitaux de Paris,

qui m'a toujours réservé le meilleur accueil,

qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements, pour sa gentillesse et sa compréhension.

A M E S M A I T R E S DANS LES HOPITAUX ,

Monsieur le Professeur CANLORBE ,
Monsieur le Médecin Colonel LEMOINE ,
Monsieur le Professeur PEIGNE ,
Monsieur le Professeur PEQUIGNOT ,

et leurs Assistants ,

en témoignage de toute ma gratitude
pour leur enseignement.

P L A N d' E T U D E

- INTRODUCTION

- OBSERVATION PERSONNELLE

- LA MALADIE AMYLOIDE (Rappel)

  I - LES ASPECTS CLINIQUES SELON LES DIFFERENTES LOCALISATIONS.

  II - LES GRANDES VARIETES ETIOLOGIQUES DE L'AMYLOSE CLASSIFICATION.

- LES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES

I - DEFINITION

II - ETIOLOGIES DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES

- Les dysglobulinémies de la maladie de KAHLER et de la maladie de WALDENSTROM.

- Les dysglobulinémies en dehors des maladies de KAHLER et de WALDENSTROM.

+ Associées à divers états pathologiques
  - Hémopathies malignes
  - Suppurations chroniques
  - Cancers épithéliaux
  - Déficits immunitaires
  - Affections d'étiologie inconnue ou supposée auto-immune
  - L'amylose
+ Les dysglobulinémies isolées
+ Les dysglobulinémies familiales

III - CARACTERES DES DYSGLOBULINEMIES NON LIEES A UNE MALADIE DE KAHLER OU A UNE MALADIE DE WALDENSTROM

- Fréquence - Age - Sexe

- Caractères cliniques

- Caractères biologiques

- Evolution

IV - CONDUITE PRATIQUE

V - TRAITEMENT

- AMYLOSE GASTRIQUE

I - DONNEES ETIOLOGIQUES

II - DONNEES CLINIQUES

- Observations de la littérature
- Symptomatologie clinique
- Signes radiologiques
- Etude de la sécrétion gastrique
- Aspects gastroscopiques
- Aspects histologiques
- Conclusion

III - TRAITEMENT DE L'AMYLOSE GASTRIQUE

- DYSGLOBULINEMIES ET AMYLOSE

I - AMYLOSE ET AFFECTIONS PLASMOCYTAIRES MALIGNES

- L'amylose au cours de la maladie de KAHLER

- L'amylose au cours de la maladie de WALDENSTROM

- L'amylose et les autres affections plasmocytaires malignes

- Conclusions

II - FREQUENCE DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES AU COURS DE L'AMYLOSE

III - DISCUSSION - ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

- Structure et constitution immunochimique de l'amylose

- Origine de la substance amyloïde

- Conclusions
  - + Mécanisme de formation des fibrilles amyloïdes
  - + Schéma évolutif possible de la réponse immunitaire à l'amylose
  - + Approche thérapeutique

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

L'association d'une amylose et d'une dysglobulinémie monoclonale a fait l'objet de nombreux travaux qui ont permis de soupçonner l'existence vraisemblable de liens entre les chaînes légères de la dysglobulinémie monoclonale et la maladie amyloïde.

Toutefois, si l'on trouve dans la littérature un assez grand nombre de cas d'amylose chez les malades atteints de myélome, et de sujets chez qui on a découvert une dysglobulinémie d'allure bénigne en même temps qu'une maladie amyloïde, il existe très peu d'observations dans lesquelles l'amylose se présente comme l'aboutissant à très long terme d'une gammapathie monoclonale non myélomateuse dont l'antériorité est formellement démontrée.

C'est pourquoi, il nous a paru intéressant de rapporter l'observation d'une malade qui comporte cette particularité, et dans laquelle l'amylose s'est révélée essentiellement par une symptomatologie gastrique.

Nous présenterons d'abord notre observation puis nous ferons un bref rappel sur l'amylose en général et sur les dysglobulinémies monoclonales. Nous étudierons ensuite, plus en détail, en fonction des données de la littérature et de notre observation, les caractères de l'amylose gastrique, et surtout les problèmes soulevés par la coexistence d'une amylose et d'une dysglobulinémie monoclonale.

O B S E R V A T I O N

Madame KLE... , âgée de 72 ans, est admise en septembre 1967, à la clinique de Rhumatologie de l'hôpital COCHIN, pour rechercher l'étiologie d'une dysglobulinémie monoclonale.

Ses antécédents sont nombreux.

- Elle est porteuse de varices multiples avec troubles trophiques importants : dermite ocre, ulcères variqueux bilatéraux, oedème important, dur, des membres inférieurs.

- Elle est suivie en rhumatologie depuis 1950, pour une polyarthrose : coxarthrose droite, gonarthrose bilatérale, omarthros et arthrose des mains.

- Elle a fait plusieurs phlébites depuis 1960.

- Elle est hospitalisée en 1965, pour une lithiase vésiculaire infectée, sur laquelle on n'est finalement pas intervenu.

- Il existait également des problèmes cardio-respiratoires en rapport avec une bronchopneumopathie chronique à l'origine de crises de dyspnée paroxystique depuis 1965, et d'épisodes répété de surinfection bronchique. Madame KLE... présentait en outre une hypertension modérée avec hypertrophie ventriculaire gauche radiologique et électrique.

- Enfin, elle avait subi une hystérectomie totale à l'âge de 21 ans.

L'histoire de la dysglobulinémie semble déjà ancienne.

On retrouve en effet la notion d'une vitesse de sédimentation accélérée à 65 mm à la première heure en 1959, attribuée alors, sûrement à tort, à une simple poussée arthrosique, en dépit de l'existence d'une hyperglobulinémie à 28%, sans que l'on connaisse toutefois la protidémie totale ni la morphologie du tracé électrophorétique de cette époque.

Quelques contrôles de la vitesse de sédimentation sont effectués au cours des années suivantes, et s'avèreront toujours accélérés (sans que les chiffres puissent être précisés), mais cette anomalie semble chaque fois pouvoir être imputée à l'affection intercurrente ayant motivé l'examen.

En Avril 1967, une accélération particulièrement marquée de la vitesse de sédimentation à 135 mm à la première heure, fait réclamer des investigations plus approfondies.
-L'électrophorèse des protides sanguins montre l'existence d'une hypergammaglobulinémie avec un pic à base étroite.
-L'immunoélectrophorèse confirme l'existence d'une paraprotéine.
-La recherche de la protéinurie de Bence Jones sera négative.
-Des clichés panoramiques du squelette ne montrent rien en dehors des lésions arthrosiques.
On décide néanmoins de compléter le bilan en milieu hospitalier.

Au moment de l'admission, en Novembre 1967,

- L'examen clinique note une petite altération de l'état général avec asthénie, pâleur, fièvre à 38°, dyspnée au moindre effort, des signes d'arthrose au niveau de la hanche droite , des genoux et des mains, quelques vagues douleurs osseuses, surtout scapulaires droites, entraînant l'insomnie, mais aucune autre douleur osseuse spontanée et à la pression sur le reste du squelette. Le reste de l'examen est négatif.

- Le bilan biologique :
-La vitesse de sédimentation est très élevée, oscillant entre 85 et 128 mm à la première heure.

-A l'hémogramme : anémie modérée entre 3 millions et 4 millions de globules rouges, les autres lignées sont normales.
-A l'électrophorèse des protides sanguins : la protidémie totale à 62,08 g/L , dont 39% d'albumine (24 g/L), 8% d'alpha-1-globulines (4,9 g/L), 12% d'alpha-2-globulines (7,4 g/L), 14% de bêta globulines (8 g/L) et 27% de gamma-globulines (16,7 g/L).
-L'immunoélectrophorèse montre la présence d'une paraprotéine relativement dicrète d'antigénicité IgG tandis que les IgA globulines sont normales et les IgM globulines diminuées, lors d'un premier dosage, mais à la limite inférieure de la normale.
-La recherche d'une protéinurie de Bence Jones est négative.
-Le bilan rénal est normal, ainsi que le bilan phosphocalcique.
-Sur la ponction sternale, la plasmocytose est à 11,5% sans élément dystrophique.
-Une biopsie de crête iliaque montre un os normal, une moëlle osseuse riche, et les plasmocytes ne sont pas en nombre excessif.

- Sur les radiographies, il existe un certain degré de déminéralisation assez banale à cet âge, sans tassements vertébraux, mais aucune image osseuse anormale n'est notée.

- Bien qu'aucun élément n'ait permis d'affirmer le diagnostic de myélome, il est alors considéré comme probable, et la malade est traitée par l'Endoxan, à la dose de 100 mg en intraveineuse, tous les trois à quatre jours, du 18 Octobre au 11 Janvier, ce traitement étant finalement interrompu à l'apparition d'une leucopénie importante, alors que la malade a reçu une dose totale de 3,1 g. Il ne sera pas repris, car en Février 1967, on met à juste titre en doute le diagnostic de myélome, en raison de l'absence :

- de lésions osseuses,malgré l'ancienneté de la dysglobulinémie
- de la discrétion de la plasmocytose,
- de l'absence de tout plasmocyte dystrophique,
- de l'absence d'hyperprotidémie, de protéinurie de Bence Jones, et de diminution franche des immunoglobulines normales,

qui incitent à admettre plutôt le diagnostic de gammapathie monoclonale bénigne.

Au cours des années suivantes, la malade sera suivie régulièrement en consultation du fait de sa polyarthrose, et des contrôles biologiques sont effectués périodiquement, dont les résultats sont les suivants :

En 1969 :

-A l'électrophorèse des protides sanguins : la protidémie totale est à 78,7 g/L, avec une albuminémie à 50,3% (40 g/L), les alpha-1-globulines à 3,8% (3 g/L), les alpha-2-globulines à 9,7% (7,6 g/L), les bêta-globulines à 13,5% (10,5 g/L), et les gamma-globulines à 22,7% (17,9 g/L).

En 1970 :

-La vitesse de sédimentation est toujours accélérée, atteignant 116 à 120 mm à la première heure.
-A la numération snguine, le nombre des globules rouges est diminué à 3,7 millions, et les autres lignées sont normales.
-L'électrophorèse des protides sanguins montre une protidémie totale à 6,5 g/L, dont 48,5% d'albumine (31,5 g/L), 5,5% d'alpha-1-globulines (3,5 g/L), 14% d'alpha-2-globulines (9,1 g/L), 14% de bêta-globulines (9,1 g/L), et 18% de gamma-globulines (11,7 g/L).
-A l'immunoélectrophorèse, on note la présence de la paraprotéine d'antigénicité IgG, par contre les IgA globulines sont normales et les IgM globulines à la limite inférieure de la normale.
-Le médullogramme montre une plasmocytose à 4,3% sans élément dystrophique.
-Il n'y a pas de protéinurie de Bence Jones.
-Les clichés du squelette ne retrouvent pas d'image anormale.
-La calcémie et la phosphorémie sont normales.

En 1972 :

-A l'électrophorèse des protides sanguins, la protidémie totale est à 63 g/L , dont 53% d'albuminémie (34 g/L), 2,5% d'alpha-1-globulines (1,5 g/L), 12,5% d'alpha-2-globulines (7,8 g/L) , et 10% de bêta-globulines (6,3 g/L), et 22% de gamma-globulines (13,8 g/L).

-A l'immunoélectrophorèse des protides sanguins, persistance de la paraprotéine d'antigénicité IgG et les immuns sérums anti-chaînes légères permettent d'individualiser une chaîne légère circulante de type kappa, mais il existe une légère baisse des IgA globulines et une diminution franche des IgM globulines.
-A la ponction sternale, la plasmocytose est à 9% mais sans élément dystrophique.
-La biopsie médullaire ne montre pas de plasmocytose anormale.
Il n'y a donc pas lieu, semble-t-il, de revoir le diagnostic de gammapathie monoclonale bénigne.

En Septembre 1973, Madame KLE... est hospitalisée d'urgence en chirurgie (Service du Pr LEGER), pour une importante hématémèse.

- Depuis 1 mois, la malade souffrait de douleurs épigastriques sans horaire ni périodicité nets, et par ailleurs, elle recevait pour ses douleurs arthrosiques du Pyrazinobutazone à la dose de 600 mg par jour depuis 3 semaines.

- Les radiographies de l'estomac faites en urgence montraient une hernie hiatale, avec reflux gastro-oesophagien permanent, de gros plis au niveau du corps de l'estomac, et un aspect anfractueux de la région antro-pylorique, une saillie d'assez gros volume au niveau de la petite courbure s'implantant sur un bourrelet d'oedème.

- La fibroscopie permet de constater une sténose de l'antre avec une plaque hémorragique, nécrotique, ténébreuse, recouvrant la petite courbure jusqu'au pylore et débordant sur les 2 faces, tandis que la zone prépylorique est rétrécie et dure, sans nécrose. On notait en outre, 2 petites plages nécrotiques sur la face postérieure gastrique. Cet aspect fait évoquer un cancer de l'antre, hémorragique et végétant.

- Mais la biopsie ne confirme pas le diagnostic, montrant seulement une muqueuse fondique oedémateuse et des débris fibrino-leucocytaires provenant de l'ulcération,sans élément de malignité.

- En raison de l'état général de la malade, on renonce à l'idée d'une intervention à visée carcinologique. On décide de ne pas opérer, tant qu'il n'existe pas de signe de sténose , et l'on se borne à prescrire un traitement anti-ulcéreux comportant des injections intramusculaires d'Oxyferriscorbone sodique atropinique et des pansements gastriques de bismuth. L'hématémèse ne se reproduira pas, mais la malade continuera à souffrir de douleurs épigastriques à type de crampe et de brûlure, survenant au moment des repas, et durant une à trois heures, et ne s'accompagnant pas de vomissements.

Un nouveau bilan est entrepris après 1 mois de traitement.

- L'image radiologique est inchangée, avec un aspect rigide de la portion horizontale, une image d'addition au niveau de la petite courbure et un canal pylorique rétréci, irrégulier.

- La fibroscopie montre un antre infiltré de façon diffuse et circonférentielle par une lésion qui est dure, mais pas autant qu'un néoplasme habituel. Il existe également au niveau de l'antre 2 à 3 grosses ulcérations recouvertes de caillots noirâtres et d'un enduit pultacé, ainsi qu'une petite ulcération sur la face antérieure de l'estomac. Le pylore est aisément franchi, mais l'examen du bulbe est gêné par un reflux biliaire important et une hyperkinésie.

- Sur le fragment biopsique, il n'y a aucun élément en faveur d'une prolifération tumorale. Il existe des petites masses de substance éosinophile, de texture irrégulière, entourées de cellules géantes et situées dans la région superficielles du chorion. De larges plaques de cette substance ont été prélevées et les colorations spécifiques sont positives :

-Fluorescence évidente par la thioflavine T,

-Dichroïsme en lumière polarisée.

Il s'agit donc d'une amylose gastrique.

La malade est alors transférée en Service de médecine.

Son état général est médiocre :

-La malade est pâle, asthénique. Elle a maigri de 15 kg en 1 an.

-Il existe une dyspnée au moindre effort.

-L'examen montre également une macroglossie gênant l'élocution, un syndrome du canal carpien bilatéral se traduisant par des paresthésies des bouts des doigts (à type de fourmillement), une hypoesthésie objective, et pouvant être rattaché à l'amylose.

-Par contre, on ne trouve pas de lésions au niveau des lèvres, les glandes salivaires et sous-maxillaires sont normales. Le foie n'est pas augmenté de volume. Il n'existe ni tuméfaction, ni douleur osseuse spontanée ou provoquée.

-Le reste de l'examen est normal.

Le bilan biologique donne les résultats suivants :

-La vitesse de sédimentation est accélérée à 90 mm à la 1ère heure.

-La numération sanguine montre une anémie à 3,5 millions de globules rouges, une macrocytose. L'hémoglobine est à 10,5 g, le fer sérique à 49 gamma et le coefficient de saturation de la sidérophiline à 23%. Les autres lignées sont normales.

-A l'électrophorèse des protides sanguins, la protidémie totale est à 58 g/L ,dont 52% d'albuminémie (30 g/L), 4,5% d'alpha-1-globulines (2,8 g/L), 15% d'alpha-2-globulines (8,7 g/L), 0,5% de bêta-globulines (5,7 g/L), et 19% de gamma-globulines (9,8 g/L).

-Il n'y a pas de protéinurie de Bence Jones.

-La recherche de cryoglobuline sera négative.

-Le dosage pondéral des immunoglobulines montre une augmentation des IgG globulines qui sont à 1400mg/100ml (normale: 1200 $\pm$ 320mg/100ml) tandis que les autres immunoglobulines sont très diminuées, les IgA globulines à 160mg/100ml (normale: 288 $\pm$ 120mg/100ml), les IgM globulines à 33mg/100ml (normale: 80 $\pm$ 30mg/100ml) et s'effondreront au cours des dosages successifs.

-La biopsie médullaire montre une moëlle riche avec une plasmocytose à 10% sans élément dystrophique.

-Le bilan rénal est normal avec une urée sanguine à 0,45 g/L, une créatininémie à 9 mg/L, une protéinurie à 0,50 g/L.

-Le bilan phosphocalcique est normal.

Au cours de l'hospitalisation, l'évolution sera émaillée de multiples complications :

- Infections urinaires et O.R.L. ,
- Accentuation des troubles cardiopulmonaires avec dyspnée au moindre effort, oedème des membres inférieurs, phlébites des membres inférieurs, embolie pulmonaire, stigmates électriques d'insuffisance coronarienne et d'hypertrophie ventriculaire gauche coexistant avec un microvoltage,
- Accentuation de la macroglossie entrecoupée d'épisodes de tuméfaction linguale paroxystique régressant en quelques heures sous Soludécadron,
- Persistance des douleurs épigastriques,
- puis apparition d'une dysphagie et d'une anoréxie sans doute imputable à une candidose.

L'aboutissant en est la constitution d'un état cachectique, et la malade meurt brutalement le 18 Mai 1974 après avoir fait quelques heures plus tôt un épisode confusionnel accompagné de mouvements désordonnés du membre supérieur droit, qui avait régressé en moins d'une heure et au décours duquel on n'avait noté aucun trouble neurologique.

A U T O P S I E

L'autopsie effectuée le 20 Mai 1974 par le Dr. FOREST a permis les constatations suivantes.

EXAMEN MACROSCOPIQUE

La région cervicale

- On note une importante macroglossie avec empreintes dentaires. A la coupe il existe une importante infiltration lardacée diffuse, de consistance molle.
- Le pharynx, l'oesophage cervical, le larynx et la trachée cervicale sont normaux.
- Il n'existe pas d'adénopathies cervicales profondes.
- La thyroïde est de poids normal et sans remaniement à la coupe.

La vérification du thorax

- Met en évidence des poumons légèrement augmentés de volume, congestifs, mais sans lésion ou foyer identifiables.
- Les artères pulmonaires sont libres, sans athérome.
- La trachée et les bronches sont modérément encombrées.
- Le coeur a un poids de 410 gr. A la coupe, le ventricule gauche est hypertrophié et il existe un aspect grisâtre du myocarde, mal limité, sous endocardique, au niveau de la paroi antérieure du ventricule gauche et du septum, mais sans foyer hémorragique.
- Les orifices et les appareils valvulaires sont normaux. Au niveau des artères coronaires, on note quelques plaques lipidiques.
- L'aorte thoracique contient de nombreuses plaques d'athérome.
- L'oesophage apparait non épaissi.

Au niveau de l'abdomen

- Les parois de l'estomac sont légèrement épaissies et il existe de nombreuses exulcérations au niveau de la muqueuse.
- Le duodénum, le jéjunum, l'iléon, les colons, le rectum ne présentent pas de lésions focales. Des prélèvements systématiques sont faits.
- Le foie pèse 1800 gr. Il présente un aspect de stase vasculaire importante, sans fibrose associée. Aucune infiltration amyloïde n'est décelable macroscopiquement.
- Les voies biliaires intra et extrahépatiques sont libres.
- La rate a un poids de 105 gr et ne présente pas d'aspect amyloïde.
- Le pancréas ne contient pas de lésion.

La région rétropéritonéale

- Les surrénales paraissent macroscopiquement normales.
- Les reins ; le rein droit pèse 120 gr, le rein gauche 135 gr. A la coupe, ils présentent un aspect de néphropathie interstitielle sans aspect amyloïde significatif.
- Les cavités pyélocalicielles, la vessie, le système génital sont normaux.
- L'aorte abdominale et les artères rénales présentent un athérome diffus mais non calcifié.

Les glandes endocrines

- L'hypophyse et la thyroïde sont normales.

Le système nerveux central

- On note des aspects de lésions asphyxiques préagoniques mais aucune oblitération artérielle. A la coupe il n'y a pas de lésion en foyer, le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.

Le système locomoteur

- Le rachis présente une ostéoporose importante sans affaissement des corps vertébraux. Une lame rachidienne est prélevée.

Le système vasculaire

- Il n'y a pas de thrombose des membres inférieurs.

Conclusions macroscopiques

- Les lésions amyloïdes macroscopiques ne s'extériorisent qu'au niveau de la langue et du tractus digestif, surtout au niveau de l'estomac. Il existe vraisemblablement une infiltration amyloïde musculaire diffuse et cardiaque à confirmer à l'étude histologique.
- Il existe des lésions ischémiques myocardiques sous endocardiques récentes au niveau de la paroi antérieure du ventricule gauche et du septum.

ETUDE HISTOLOGIQUE

La plupart des viscères ont fait l'objet de prélèvements systématiques. L'analyse cytologique fine est gênée du fait d'une cytolyse cadavérique importante, mais elle permet d'identifier des lésions considérables regroupées sous trois rubriques principales.

I) Il existe une infiltration amyloïde diffuse, capillaire et artériolaire de tous les viscères.

- Au niveau de l'estomac :

La muqueuse ne contient pas de dépôt amyloïde. On note une importante cytolyse cadavérique et l'existence de quelques infiltrats lymphocytaires ou plasmocytaires.
La muscularis mucosae est relativement respectée.
Les lésions principales siègent au niveau de la sous muqueuse et de la musculeuse. Au niveau de la sous-muqueuse, on note des aspects

variables : soit un engainement amyloïde systématisé de tout le réseau capillaire avec persistance d'un tissu conjonctif lâche, soit la présence de véritables blocs amyloïdes pseudotumoraux qui apparaissent en continuité avec une surcharge amyloïde massive des plans musculaires. C'est en effet, au niveau des plans musculaires que la substance amyloïde atteint son maximum d'intensité. Elle aboutit à une véritable dislocation des plans musculaires et entraîne un épaississement pariétal considérable, avec des lésions dégénératives des fibres de voisinage. Au contact de l'amylose on ne constate pas la présence d'infiltrats cellulaires particuliers. Il n'y a pas de remaniement de la substance amyloïde.

- Au niveau du duodénum, du colon gauche et du rectum, il existe d'importants dépôts d'amylose situés au sein même des plans musculaires , avec intégrité de la muqueuse.

- Au niveau du foie existe une infiltration diffuse pariétale des artères hépatiques. Les capillaires sinusoïdes sont respectés. On note aussi une distension vasculaire récente avec des foyers d'apoplexie biliaire organisés et une cholestase intrahépatique.

- La rate est le siège d'une infiltration amyloïde des artérioles pénicillées.

- Au niveau des reins, on note la présence d'amylose au niveau des gros troncs vasculaires. Il existe, en outre, une sclérose interstitielle et une discrète hyalinose glomérulaire non spécifique.

- L'infiltration amyloïde est massive dans les muscles (langue, diaphragme, psoas).

- Au niveau du coeur, il existe un engainement systématisé de toutes les fibres myocardiques, avec une amylose capillaire diffuse

- On note une amylose périsurrénalienne.

- La thyroïde est le siège de nombreux dépôts amyloïdes au sein d'un parenchyme involutif.

- Dans la peau, il existe une infiltration amyloïde peu importante des capillaires du derme profond.

- Au niveau des poumons, il n'existe pas de lésion du parenchyme lui même, mais toutes les artérioles sont entourées d'amylose.

II) Au niveau de la moëlle, on identifie une plasmocytose importante mais sans anomalie nucléaire, ni disparition ni trouble des autres lignées. Cette plasmocytose s'accompagne de quelques dépôts amyloïdes libres.

III) Il existe des lésions ischémiques myocardiques massives, antéroseptales, sous endocardiques.

Conclusions histologiques

- Il s'agit d'une grande amyloïdose généralisée à prédominance vasculaire et musculaire.
- On retrouve dans la moëlle une importante plasmocytose mais sans atypie cytologique et l'hypothèse d'un myélome peut être formellement écartée.
- Le décès semble dû aux lésions ischémiques antéroseptales gauches sous endocardiques récentes et massives.

RESUME DE L' OBSERVATION

Nous avons présenté l'observation de notre malade Madame KLE... âgée de 79 ans, chez qui fut découverte en 1959, à l'occasion d'une accélération de la vitesse de sédimentation, une dysglobulinémie monoclonale d'antigénicité IgG et dont les chaînes légères étaient de type kappa. le bilan effectué à la recherche d'une étiologie de cette dysglobulinémie ne retrouvait aucun élément en faveur d'un myélome. L' état général était satisfaisant. Il néexistait ni douleur ni tuméfaction osseuse. La numération formule sanguine notait une petite anémie, mais aucun trouble des autres lignées. Le taux de la paraprotéine était modéré, et celui des autres immunoglobulines dans les limites de la normale. La ponction sternale montrait une moëlle de richesse normale,et une plasmocytose modérée à 11,5% mais sans élément dystro-

phique. Sur les radiographies du squelette on ne constatait aucune image osseuse anormale en dehors d'une petite déminéralisation considérée comme banale à cet âge. Le diagnostic alors porté était celui d'une gammapathie monoclonale isolée, bénigne.

- Cette malade a été suivie régulièrement : aucun élément nouveau n'est apparu ni clinique ni biologique: le diagnostic fut maintenu.

- Mais en Septembre 73 , Mme KLE... a fait brutalement une hématémèse importante. Les examens pratiqués alors, transit gastro-duodénal, fibroscopie, montraient des images évocatrices d'un cancer de l'antre, hémorragique et végétant, mais la biopsie gastrique redressait le diagnostic, en montrant des aspects typiques d'amylose. L'état général de la malade s'aggrava alors rapidement tandis qu'apparaissaient d'autres signes d'atteinte amyloïde : une macroglossie importante entraînant une dysphonie et une dysphagie, un syndrome du canal carpien bilatéral, et surtout des signes d'insuffisance cardiaque. Les différents examens pratiqués montraient alors une augmentation du taux de la dysglobulinémie monoclonale, un effondrement des autres immunoglobulines, mais la plasmocytose médullaire restait au même taux et toujours sans anomalie morphologique des plasmocytes. Aucune anomalie osseuse n'était constatée. La malade devait décéder brutalement d'un accident cardiaque, dans un état cachectique.

La vérification anatomique devait confirmer l'atteinte amyloïde de presque tous les organes, mais avec une nette prédominance au niveau de l'estomac, de la langue et du coeur. Par ailleurs, elle éliminait de manière formelle la possibilité de survenue d'un myélome : aucun plasmocyte dystrophique n'a été retrouvé dans la moëlle, les ganglions et la rate, et une recherche minutieuse n'a pas retrouvé de plasmocytome osseux.

L A M A L A D I E A M Y L O I D E

La maladie amyloïde est caractérisée par la présence, au sein des tissus, d'une substance amorphe dite amyloïde qui envahit et détruit progressivement les organes atteints.

C'est une maladie relativement fréquente. Nous envisagerons successivement :
- un rappel clinique selon les différentes localisations;
- les grandes variétés étiologiques de l'amylose;
- quant aux anomalies biologiques rencontrées au cours de l'amylose, en particulier les troubles des immunoglobulines, elles seront étudiées dans un chapitre particulier.

I - LES ASPECTS CLINIQUES SELON LES DIFFERENTES LOCALISATIONS.

L'AMYLOSE RENALE

L'amylose rénale se manifeste soit par un syndrome néphrotique, soit par une protéinurie isolée, soit par une insuffisance rénale survenant après les deux formes précédentes, ou comme une manifestation initiale. Cette insuffisance rénale est particulière par le fait qu'elle s'aggrave rapidement, qu'elle s'associe biologiquement à une forte protéinurie avec ou sans syndrome néphrotique, et radiologiquement à de gros reins. Par contre, une hématurie microscopique est exceptionnelle. L'hypertension artérielle reste rare, et n'est jamais sévère. Le diagnostic de certitude est fourni par la biopsie rénale. Son pronostic est grave.

L'AMYLOSE CARDIAQUE

La dyspnée d'effort est le signe le plus précoce, s'aggravant rapidement et aboutissant à l'orthopnée et à des crises d'étouffement.

Des crises douloureuses, de type angineux, sont observées dans un tiers des cas.

Le tableau le plus fréquement réalisé est celui d'une insuffisance cardiaque globale et irréductible, avec dyspnée, cyanose, bruit de galop, cardiomégalie, hépatomégalie, ascite et oedèmes des membres inférieurs. A la radiographie, la cardiomégalie est modérée, contrastant avec une cinétique cardiaque fortement diminuée. Les signes électriques les plus fréquents et les plus suggestifs sont un bas voltage de QRS et un aspect de nécrose myocardique ancienne. Il existe également des troubles du rythme auriculaire de tous types (la fibrillation auriculaire étant le plus fréquent), des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, des troubles de la repolarisation.

L'atteinte cardiaque peut réaliser d'autres tableaux moins évocateurs, péricardite chronique constrictive, insuffisance cardiaque d'origine coronarienne, voire même un tableau de coeur pulmonaire chronique.

L'amylose cardiaque est grave, et conditionne le pronostic. Elle est responsable, dans la majorité des cas, d'accidents mortels, oedème pulmonaire, collapsus, syncopes irréversibles.

L'AMYLOSE HEPATIQUE

L'atteinte hépatique se résume habituellement

à une hépatomégalie globale, ferme mais non dure, indolore et à développement rapide. Il existe des formes avec ictère ou ascite mais elles sont rares.

La biologie est le plus souvent normale, mais parfois il existe de petits signes de rétention, augmentation des phosphatases alcalines, et rétention de la BSP, contrastant avec des tests de flocculation normaux. Le diagnostic repose sur la biopsie hépatique.

L'AMYLOSE SPLENIQUE

L'atteinte de la rate se manifeste par une splénomégalie presque toujours associée à une hépatomégalie.

L'AMYLOSE DU TUBE DIGESTIF

Nous verrons les signes cliniques de l'amylose gastrique dans un chapitre suivant. Mais l'amylose peut se localiser au niveau de l'oesophage, où elle provoque une dysphagie, au niveau de l'intestin grêle et du colon, où elle se manifeste par des douleurs abdominales multiples, une diarrhée, parfois un véritable syndrome de malabsorption. Il existe aussi des formes occlusives, par troubles de la motricité, des formes avec infarctus, perforation.

Le diagnostic est fait par la biopsie à tous les niveaux du tube digestif, mais la biopsie rectale reste un des meilleurs examens, tant l'atteinte du rectum est fréquente au cours de l'amylose digestive et cet examen de technique facile.

L'AMYLOSE CUTANEE ET MUQUEUSE

L'atteinte muqueuse se résume souvent à une

macroglossie. La macroglossie est souvent au premier plan. Tous les intermédiaires se voient entre l'énorme langue monstrueuse extériorisée, et la minime augmentation de volume. La langue est dure, de couleur un peu violacée, avec des ulcérations ou surélévations nodulaires indolores. Cette macroglossie s'accompagne souvent d'adénopathies sous-maxillaires et sous-linguales, et parfois d'une infiltration du plancher de la bouche et des glandes salivaires expliquant la sécheresse habituelle de la bouche.

Les atteintes cutanées sont de trois types :

- Petites papules hémisphériques à surface lisse, de couleur jaune, nettement séparées les unes des autres, en nombre toujours élevé, et se localisant de préférence autour des orifices naturels et sur la paupière supérieure.

- Placards blanchâtres infiltrés se localisant au niveau de la face (front, paupières, joues), et sur les doigts, donnant un aspect sclérodermiforme.

- Plages pigmentées étendues, de couleur noirâtre, non infiltrées, mal limitées, parsemées de taches achromiques, se localisant au niveau du cou, de la nuque et des membres.

Ces lésions sont toujours associées à des taches purpuriques ou ecchymotiques, et ne sont accompagnées d'aucune manifestation prurigineuse.

L'AMYLOSE DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR

L'amylose articulaire est peu fréquente, mais toutes les articulations peuvent être touchées :
- Poignets, où l'infiltration amyloïde réalise un syndrome du canal carpien évocateur.

- Les épaules et les hanches avec un tableau de périarthrite.
- Les genoux.

Le tableau réalisé est celui d'une monoarthrite ou d'une oligo-arthrite modérément inflammatoires.
Les atteintes polyarticulaires sont rares, mais peuvent simuler un aspect pseudo-rhumatoïde, le latex peut être positif, mais les aspects radiologiques sont atypiques, avec des images pseudo-kystiques, et un respect relatif de l'interligne. Le liquide articulaire est peu inflammatoire. Le diagnostic est fait à la biopsie de la synoviale.

L'atteinte musculaire, longtemps latente, donne une impotence fonctionnelle progressive, avec atrophie ou hypertrophie musculaires. La perception de nodules profonds et durs oriente le diagnostic et le prélèvement biopsique décisif.

L'AMYLOSE DU SYSTEME NERVEUX

La neuropathie périphérique amyloïde a un début distal. Elle se manifeste par des paresthésies, des troubles sensitifs portant essentiellement sur la thermo-algésie, et les troubles vasomoteurs sont importants et précoces. A une phase plus avancée, des troubles moteurs apparaissent, et l'on peut voir des troubles trophiques. Le plus souvent, ce sont les membres inférieurs qui sont touchés; aux membres supérieurs, l'atteinte réalise au début un syndrome du canal carpien. Cette neuropathie périphérique s'accompagne d'une atteinte du système nerveux autonome, et parfois de troubles occulaires, avec anisocorie, opacité du vitré, exsudats rétiniens périvasculaires.

L'atteinte cérébrale est rare, et réalise un tableau de démence sénile. Une atteinte méningée, surtout biologique, peut se rencontrer.

L'AMYLOSE DU POUMON

Trois tableaux peuvent se voir :

- Nodules multiples situés dans la périphérie du parenchyme pulmonaire.

- Masse solitaire pouvant entrainer des signes de compression ou d'obstruction.

- Atteinte diffuse micro ou macro-nodulaire, qui peut être à l'origine d'un coeur pulmonaire chronique, ou aggraver l'asystolie amyloïdique.

L'AMYLOSE DES GLANDES ENDOCRINES

- L'atteinte des surrénales est fréquente anatomiquement, mais elle donne rarement des signes cliniques. On lui attribue l'hypotension parfois rencontrée.

- L'atteinte thyroïdienne peut se révéler par un goître diffus ou nodulaire en règle euthyroïdien.

- L'atteinte de l'hypophyse et des gonades est très rare, contrairement à l'atteinte pancréatique qui peut être responsable de l'apparition d'un diabète.

II - LES GRANDES VARIETES ETIOLOGIQUES DE L'AMYLOSE

CLASSIFICATION

Classiquement, on distinguait selon les circonstances cliniques d'apparition, les amyloses localisées avec tumeurs solitaires ou multiples, formées d'amas de substance amyloïde, les amyloses systématisées, dont il existait deux formes : l'amylose typique ou secondaire, et l'amylose atypique ou primitive. En fait, actuellement, la majorité des auteurs pense qu'il n'y a pas "des" maladies amyloïdes, mais "une" maladie amyloïde. Au cours de la maladie amyloïde diffuse systématisée, tous les organes sont touchés. Les différences cliniques sont liées à la relative prépondérance des dépôts amyloïdes dans un groupes d'organes ou dans un autre. Néanmoins, par "commodité", et parce que cela correspond à une réalité clinique, on classe les amyloses en quatre principaux types :

- Les amyloses secondaires,
- Les amyloses de la sénescence,
- Les amyloses héréditaires,
- Les amyloses primitives.

LES AMYLOSES SECONDAIRES

Les amyloses secondaires se localisent préférentiellement au niveau du rein, du foie, et de la rate.

Les maladies responsables se répartissent en trois groupes :

- Les suppurations chroniques prolongées : Autrefois, la tuberculose, dans toutes ses formes, était une cause fréquente d'amylose. Actuellement, elle diminue au profit d'autres infections chroniques telles que les broncho-pneumopathies chroniques avec ou sans bronchectasie, les escarres et les infections

urinaires chroniques chez les paraplégiques, les ostéomyélites, chroniques et les ostéites, les infections secondaires à la maladie de CROHN et la rectocolite hémorragique.

- Les affections rhumatismales : et avant tout, la polyarthrite rhumatoïde, où l'amylose survient après 5 à 10 ans d'évolution et dans les formes graves; elle est surtout marquée par l'apparition d'une protéinurie et d'une hépatomégalie. Quelques cas d'amylose ont été notés au cours de spondylarthrite ankylosante, de dermatomyosite, de sclérodermie, de périartérite noueuse, de maladie lupique.

- Enfin, les affections malignes : Les cancers viscéraux profonds (surtout du rein, de l'estomac et de la thyroïde); mais surtout les syndromes lymphoprolifératifs : maladie de HODGKIN, leucémie lymphoïde chronique. Quant au myélome et aux autres affections plasmocytaires malignes, leur association avec l'amylose nous intéresse particulièrement. Nous les envisagerons séparément , d'autant que les manifestations cliniques de l'amyloïdose au cours du myélome sont plus proches de celles de la maladie amyloïde primitive que de celles de la forme secondaire.

LES AMYLOSES DE LA SENESCENCE

On a en effet constaté que la fréquence de l'amylose augmente avec l'âge. Elle est de 15% chez les sujets de plus de 70 ans, et passe à près de 50% chez les sujets de plus de 90 ans. Cette amylose a des localisations particulières. Elle atteint électivement le coeur, où elle est souvent à l'origine d'une défaillance cardiaque ou de troubles du rythme inexpliqués. Elle touche également le pancréas, où elle peut se révéler par un diabète, et surtout, elle atteint les vaisseaux cérébraux, où elle est responsable d'accidents neurologiques multiples, d'épisodes de délire ou même de démence.

Enfin, dans les plaques séniles cutanées, on trouve fréquement de la substance amyloïde. Cette fréquence croissante de l'amylose avec l'âge est intéressante à souligner, car c'est aussi au cours de la sénescence que l'on constate diverses anomalies immunitaires : apparition d'auto-anticorps, de réactions de **WALER-ROSE** positives, de paraprotéines.

LES AMYLOSES HEREDITAIRES

Deux maladies sont actuellement bien individualisées :

- L'amylose portugaise familiale (transmise sur le mode autosomique dominant), avec polynévrite, et caractérisée par une neuropathie périphérique, une hépato-splénomégalie, une atteinte cardiaque, des troubles gastro-intestinaux, et des manifestations cutanées.

- La maladie périodique (transmise sur un mode autosomique récessif), où l'amylose atteint particulièrement le foie, la rate et surtout le rein, qui en fait tout le pronostic. Il n'existe pas de manifestations neurologiques ou cardiaques.

Citons l'amylose primitive familiale avec atteinte cardiaque sévère, l'amylose familiale de MUCKLE et WELLS avec atteinte rénale grave, et l'amylose cutanée familiale.

L'AMYLOSE PRIMITIVE

Elle survient en dehors de toute cause apparente, et aucune des étiologies précédentes ne peut être retrouvée. Les localisations électives sont cardiaques, cutanéo-muqueuses, digestives, articulaires, musculaires et nerveuses. Les atteintes rénales et hépatiques sont rares, mais quand elles existent, elles revêtent les mêmes caractères que dans l'amylose secondaire.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

Une classification histologique a été proposée par MISSMAHL et COHEN. Elle distingue :

- Une amylose périréticulaire où la substance amyloïde se dépose le long des fibres de réticuline des membranes artériolaires et capillaires.

- Une amylose péricollagène où la substance amyloïde se dépose le long des fibres collagènes, surtout dans l'adventice des artères de petit et moyen calibre, et dans les muscles.

En fait, cette classification recoupe la précédente en grande partie.

- Dans les amyloses périréticulaires, se rangent les amyloses secondaires, les formes héréditaires avec néphropathies de la maladie périodique, et les amyloses rénales isolées.

- Les amyloses péricollagènes comprennent les formes primitives, les formes associées à un myélome, les amyloïdoses héréditaires ou idiopathiques localisées, neurologiques et cardiaques, les amyloses séniles.

- Au cours des rares amyloïdoses du lupus, les deux formes peuvent être observées.

CLASSIFICATION D'ISOBE ET OSSERMAN

Enfin, récement, ISOBE et OSSERMAN (68) proposent une nouvelle classification, qui n'est pas très différente de celles existant déjà, mais qui serait un peu plus claire.

Ils distinguent :

- La forme I : où l'atteinte se situe au niveau de la langue, du coeur, du squelette, du ligament du carpe, des nerfs et de la peau. Elle correspond à l'amylose primitive. Elle est également le plus souvent associée au myélome ou à une dyscrasie plasmocytaire.

- La forme II : avec atteinte du foie, de la rate, des glandes endocrines, qui correspond à l'amylose secondaire.

- La forme mixte qui associe les deux localisations.

- Enfin, la forme localisée qui n'atteint qu'un tissu ou un organe.

LES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES

I - DEFINITION

Les dysglobulinémies sont définies par la présence dans le sérum et/ou dans les urines, d'une paraprotéine, c'est-à-dire, d'un constituant immunoglobulinique homogène en quantité plus ou moins importante.

Celui-ci réalise à l'électrophorèse sur papier, un pic à base étroite.

Sa classe immunochimique peut être établie par l'analyse immunoélectrophorétique, à l'aide d'un antisérum humain total, et d'immuns sérums spécifiques anti-IgG, anti-IgA, anti-IgM.

Son caractère monoclonal est confirmé par la présence d'un seul type immunologique de chaîne légère lambda ou kappa. Cette homogénéité représente d'ailleurs actuellement le critère principal de leur définition.

Ces immunoglobulines monoclonales ne sont pas vraiment des globulines anormales, mais elles sont plutôt considérées comme une population sélectionnée et homogène d'immunoglobulines normales.

II - ETIOLOGIES DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES

On peut schématiquement les diviser en deux grands groupes étiologiques.

- Celles qui constituent la traduction biologique d'une maladie de KAHLER, ou d'une maladie de WALDENSTROM, et qui résultent de la prolifération maligne d'un clone de cellules plasmocytaires.

- Les dysglobulinémies en dehors des maladies de KAHLER et de WALDENSTROM.

LES DYSGLOBULINEMIES DE LA MALADIE DE KAHLER ET DE LA MALADIE DE WALDENSTROM

La paraprotéine myélomateuse est une IgG dans 60% des cas (dont 65% de chaînes légères kappa et 35% de chaînes lambda), une IgA dans 20% des cas, une IgD dans 1% des cas. Il y a eu quelques cas de myélomes IgE. Dans les myélomes IgG, IgA, IgD, les chaînes légères sont souvent produites en excès, et la sécrétion myélomateuse comprend à la fois, une immunoglobuline complète et des chaînes légères de type lambda ou kappa qui passent dans les urines et entraînent une protéinurie de Bence Jones.

- 15% des myélomes ne secrètent que des chaînes légères. Dans ces cas, il n'existe pas de pic monoclonal à l'électrophorèse sérique, et c'est l'immunoélectrophorèse spécifique avec sérums anti-kappa et anti-lambda qui mettra en évidence les chaînes légères dans le sang et dans les urines. Selon HOBBS (64), ce serait le myélome le plus ostéolythique, le plus hypercalcémiant, avec une croissance rapide et des signes rénaux sévères. L'amylose y serait plus fréquente.

- Dans 1 à 3% des myélomes, on ne peut mettre en évidence de paraprotéine dans le sang ou dans les urines. Le diagnostic se fonde uniquement sur les signes osseux, la présence d'une importante plasmocytose médullaire anormale et une baisse des immunoglobulines à l'électrophorèse. Dans quelques cas, l'immunofluorescence a montré la présence d'une globuline, IgA le plus souvent, dans les plasmocytes. Il s'agirait donc d'un myélome sécrétant mais non excrétant (39) (89) (99).

Dans la maladie de WALDENSTROM, l'immunoglobuline monoclonale est une IgM. C'est une maladie caractérisée par une prolifération lymphoïde, se traduisant principalement par des adénopathies superficielles, une hépato-splénomégalie, une hypertrophie des glandes salivaires et lacrymales. Elle intéresse aussi la moëlle osseuse, et la ponction sternale montre une infiltration lymphoïde, avec souvent une légère plasmocytose. Il n'y a en général pas de signes osseux. Dans 60 à 70% des cas, existe une anomalie chromosomique (18) (42). C'est BOTURA (12) qui, en 1961, décrit le premier la présence d'un chromosome surnuméraire de grande taille, semblant appartenir au groupe A-B. Ce chromosome fut baptisé chromosome W (pour WALDENSTROM) ou chromosome MG (pour "monoclonal gammapathy": Houston), ou chromosome marqueur (BENIRSCHKE). D'autres anomalies caryotypiques associées sont fréquentes : aneuploïdie, endoréduplication, cassures chromosomiques.

LES DYSGLOBULINEMIES EN DEHORS DES MALADIES DE KAHLER ET DE WALDENSTROM

Dans ce dernier groupe, il y a des cas où la dysglobulinémie est associée à divers états pathologiques sans que l'on sache exactement les rapports qui existent entre ces états et la dysglobulinémie. Ce sont:

- Les hémopathies malignes, et avant tout celles touchant la lignée lymphoïde : la leucémie lymphoïde chronique et les lymphoréticulosarcomes, où l'on rencontre une immunoglobuline monoclonale dans 10 à 20% des cas, selon DANON (36) et BILSKI-PASQUIER (11). Elles ont été décelées, mais beaucoup plus rarement, au cours de la maladie de HODGKIN, de BRYLL-SYMMERS, de VAQUEZ, de la splénomégalie myéloïde, de la leucémie myéloïde, des leucoses aigües, et notament de la leucose aigüe myélo-monocytaire de l'enfant, où l'hypergammaglobulinémie s'accompagne d'autres anomalies immunologiques, facteur rhumatoïde, anticorps antinucléaires.

- Les suppurations chroniques : soit infections récidivantes, notamment pulmonaires, soit véritables états suppuratifs chroniques souvent entretenus, infections biliaires chroniques, infections urinaires chroniques, associées à une lithiase.

- Les cancers épithéliaux : et cette association a été fréquement notée (67), surtout lorsqu'il s'agit de localisations intestinales (colon,estomac), oropharyngées, prostatiques, rénales (22).

- Au cours de certains déficits immunitaires, syndrome d'ALDRICH, agammaglobulinémie, on a pu observer des paraprotéines, ce qui paraît paradoxal, et l'on peut supposer que parmi le faible nombre de clones immuno-compétents persistants, l'un d'entre eux échappe à ses mécanismes de régulation (25).

- Des paraprotéines ont été décelées au cours d'affections chroniques d'étiologie inconnue, ou supposée auto-immune.

- Polyarthrite rhumatoïde (où la PR précède la paraprotéine de 15 ans en moyenne (3) (23) (44) (61) (67) (98).

- Les collagénoses : maladie lupique, syndrome de GOUGEROT-SJOGREN, sclérodermie (13) (44) (86) (87).

- Spondylarthrite ankylosante,

où il semble possible de penser que la stimulation prolongée du système immunitaire provoque à la longue, l'échappement d'un clone.

- Les dermatoses réunies sous le nom de "réticuloses paraprotéinémiques" : mucinose papuleuse, pyoderma gangrénosum.

- Certains xanthomes cutanés, entrant dans le cadre des dyslipoïdoses, et l'on connaît dans la maladie de GAUCHER, la fréquence des anomalies immunologiques et l'existence de paraprotéinémie.

- Enfin, les dysglobulinémies sont fréquentes au cours de l'amylose. Nous reviendrons sur ce sujet dans un chapitre ultérieur consacré à la maladie amyloïde, mais il est à souligner d'emblée que les circonstances dans lesquelles on décèle volontiers les paraprotéines, sont analogues à celles qui sont souvent associées à l'amylose.

Ailleurs, la dysglobulinémie apparaît isolée et l'examen le plus soigneux ne permet pas de découvrir un myélome, et aucune des affections sus-citées n'est retrouvée. On parle alors de "gammapathie monoclonale bénigne". Mais, si dans un certain nombre de cas, après plusieurs années d'évolution, et sous surveillance rigoureuse, aucun signe de myélome n'est apparu, il est des cas où, incontestablement, cette dysglobulinémie monoclonale a représenté le premier signe d'une maladie de KAHLER. Sur le plan pratique, un des problèmes majeurs soulevés par la découverte d'une dysglobulinémie monoclonale est donc de savoir s'il s'agit ou non d'un myélome encore latent.

Les dysglobulinémies familiales occupent une place à part. Diverses études montrent une plus grande fréquence d'anomalies quantitatives des immunoglobulines et des dysglobulinémies monoclonales chez les parents immédiats des sujets paraprotéinémiques.

- L'étude systématique des familles a démontré la présence d'un facteur de prédisposition génétique dans les macroglobulinémies de WALDENSTROM (105).

- Chez les membres d'une même famille, SPENGLER (112) constate la présence de paraprotéines appartenant à l'une ou l'autre des trois classes d'immunoglobulines, et s'accompagnant ou non de signes des maladies de KAHLER ou de WALDENSTROM.

- Dans l'étude systématique d'AXELSSON et HALLEN, 7 des 64 adultes normaux chez qui une paraprotéine avait été découverte, appartenaient à trois familles.

- Des paraprotéines sont décelées chez les parents proches des malades atteints d'une affection touchant les immunoglobulines: paraprotéine IgG chez le père d'une malade ayant une paraprotéine et une agammaglobulinémie (CLAUVEL) (24); paraprotéine IgG chez la mère d'une malade atteinte d'agammaglobulinémie (WOLLHEIM et WILLIAMS) (123); présence d'une IgG lambda chez le fils d'une patiente atteinte de myélome à chaînes légères lambda (GRANT) (58)

Toutes ces anomalies font penser qu'il existe dans la génèse d'une paraprotéine une prédisposition génétique, mais dont la nature est encore inconnue.

III - CARACTERES DES DYSGLOBULINEMIES NON LIEES A UNE MALADIE DE KAHLER OU A UNE MALADIE DE WALDENSTROM

Ces dysglobulinémies ont été signalées d'abord par MARTIN et WALDENSTROM, et ont fait, ces dernières années, l'objet de recherches systématiques.

FREQUENCE - AGE - SEXE

- En 1963, HALLEN étudie le sérum de 245 sujets âgés de plus de 70 ans, et apparemment bien portants. Il trouve une para-

protéine chez 9 sujets (3,5%) : de type IgG dans 5 cas, IgA dans 2 cas, IgM dans 1 cas, Ig mu dans 1 cas. Trois sujets avaient des antécédents de néoplasies; restaient 6 cas inexpliqués. La plasmocytose était entre 5 et 7%.

- En 1966, à partir de 6995 sérums de sujets de plus de 25 ans, AXELSSON (4) découvre 64 paraprotéines (0,9%), IgG 61%, IgA 27%, IgM 8%. La fréquence, inférieure à 0,15% avant 50 ans, atteint 1,8% pour les sujets de plus de 60 ans, et 3% pour les vieillards de plus de 70ans. La moyenne d'âge des sujets porteurs d'une paraprotéine (64 ans) est plus élevée que la moyenne d'âge de l'ensemble du groupe (51 ans).

- Des résultats similaires sont retrouvés par KYLE (76) : l'analyse de 1200 sérums met en évidence 15 paraprotéines (1,25%). L'analyse de la fréquence en fonction de l'âge note la présence de cette anomalie globulinique chez 0,5% des sujets de 50 à 60 ans, chez 2,8% des sujets de plus de 70 ans, et 4,8% chez ceux de plus de 80 ans.

Aucune maladie de KAHLER ou de WALDENSTROM n'est retrouvée au cours de ces trois études systématiques.

Ainsi donc, la fréquence des paraprotéines est notable d'environ 1% pour la population générale. Rare avant 50 ans, l'incidence augmente avec l'âge, pour atteindre 3% après 70 ans, et ce fait doit être rapproché de la fréquence des anomalies immunitaires observées au cours du vieillissement.

Il n'existe pas de différence significative suivant le sexe.

CARACTERES CLINIQUES

En fait, il n'y en a pas, la dysglobulinémie étant découverte le plus souvent fortuitement, devant une

accélération de la vitesse de sédimentation, demandée à titre systématique ou à l'occasion de divers signes d'appel des maladie associées. Mais il faut surtout insister sur l'absence de signes osseux. En effet, il n'existe ni douleur ni tuméfaction osseuse. Parfois une ostéoporose est notée, mais elle est fréquente et banale chez ces sujets âgés, et les radiographies viendront confirmer l'absence de lacune et de toute image anormale.

CARACTERES BIOLOGIQUES

Ils sont quelque peu différents de ceux du myélome (4) (24) (44) (46) (106).

- La protidémie totale est modérément augmentée, inférieure à 90 grs/L avec une sérum albumine normale, contrairement au myélome où il existe souvent une hypoalbuminémie.

- L'électrophorèse sérique montre qu'il s'agit le plus souvent d'une IgG (2/3 des cas), fréquemment d'une IgA (1/3 des cas), beaucoup plus rarement d'une IgM, ou d'une association IgG + IgA.

- A l'immunoélectrophorèse, les chaînes légères de type kappa sont deux fois plus fréquentes que les chaînes légères de type lambda.Ce rapport 2/1 est retrouvé de façon stable au cours des différentes études. Il est identique dans la maladie de KAHLER. Toutefois, on releverait une différence selon la classe de l'immunoglobuline : abaissement du rapport pour les IgA, et au contraire, prédominance des chaînes kappa pour les IgM.

- Le taux de la paraprotéine est modéré, ne dépassant pas 20 grs/L (10% des cas), souvent il est même inférieur à 10 grs/L (50% des cas).

- Quant au taux des immunoglobulines normales, il est normal, voire même augmenté, alors que dans le myélome, il est le plus souvent diminué.

- Il peut exister une globulinurie pathologique, mais, caractère différentiel essentiel avec le myélome, la protéinurie de Bence Jones définie par le critère de thermo-solubilité n'existe que dans 3% des cas, alors que dans le myélome, on trouve ce symptôme dans 30% des cas, au moment où le diagnostic est porté, et dans 50% des cas, quelque soit le stade évolutif.

- Le myélogramme montre une plasmocytose médullaire peu importante, entre 5% et 10% (normalement 0 à 2%). Quelques éléments immatures peuvent être observés, mais en proportion très faible. Une plasmocytose formant plus de 20% d'une moëlle de richesse normale, ou une plasmocytose modérée mais faite exclusivement ou en proportion notable d'éléments jeunes et dystrophiques, doit faire évoquer un myélome.

Cependant, aucun de ces critères n'a de valeur absolue.

- Le taux de l'immunoglobuline monoclonale habituellement modéré, peut être supérieur à 20 grs/L en l'absence de myélome.

- Par contre, si un taux franchement élevé est un argument quasi formel contre l'hypothèse d'un myélome, une diminution modérée du taux des immunoglobulines normales n'est pas l'apanage d'un myélome.

- La constatation d'une protéinurie de Bence Jones est tout-à-fait exceptonnelle en dehors d'un myélome, mais elle a été constatée, notamment dans une observation de SELIGMANN, sans qu'aucun signe de myélome ne soit apparu après quatre ans de surveillance (25).

- Enfin, il faut rappeler que ces critères distinctifs n'ont pas de valeur, lorsqu'il s'agit d'une IgM. En particulier,il n'est pa exceptionnel d'observer une forte augmentation polyclonale des IgG dans les macroglobulinémies témoignant d'une prolifération maligne.

Dans un travail récent, LINDSTROM et Coll. (83) ont proposé pour différencier myélome et gammapathie monoclonale bénigne, la caractérisation des B lymphocytes du sang périphérique, par leurs déterminants immunoglobuliniques de surface. Seule la maladie de KAHLER comporterait une baisse des B lymphocytes (leur taux serait alors environ à 10% des lymphocytes), alors que leur taux serait normal dans les gammapathies monoclonales bénignes (22%).

EVOLUTION

- Dans l'étude faite par CLAUVEL, DANNON et SELIGMANN, sur 54 patients porteurs d'une immunoglobuline monoclonale (25), aucune maladie de KAHLER ni de WALDENSTROM n'est apparue, après 6 mois à 8 ans d'évolution. Dans 31 cas le taux de l'immunoglobuline est resté stable, et aucun élément nouveau n'est apparu, en particulier une modification des immunoglobulines normales. Chez 14 malades décédés, une vérification anatomique complète ne montrait aucun signe de myélome. Dans 9 cas, l'immunoglobuline a disparu sans traitement.

- Sur les 64 paraprotéines découvertes lors de l'étude systématique en 1966 (4), AXELSONN en 1968 (5) revoit 52 patients il n'y aucune maladie de KAHLER, et même un sujet suspect en 1966 n'est plus l'objet d'aucune inquiétude. En 1972 (6), 19 malades sont revus en excellent état.

- Dans queques rares cas, toutefois, la dysglogulinémie revêt après quelque temps, un aspect malin.

WILDHACK (121) rapporte le cas d'un malade dont la paraprotéine est restée à un taux stable d'environ 25 grs/L, pendant 13 ans.

Brutalement le taux de la paraprotéine s'élève et atteint 60 grs/L, et des signes de maladie de KAHLER apparaissent. D'autres auteurs signalent des observations où les signes de myélome sont apparus 7 à 18 ans après la découverte de la dysglobulinémie monoclonale : - STEVENS : 7 ans (113)
- KYLE et BAYRD : 18 ans (75)
- NORGAARD : 14 ans (91).

Dans ces cas, le taux de la paraprotéine, déjà haut au moment de sa découverte, augmente progressivement ou brutalement.

- Dans le cas de notre malade, la dysglobulinémie dont le début remonte au moins à 1959 (rétrospectivement présumée sur une accélération de la vitesse de sédimentation à 65 mm à la première heure), est restée stable jusqu'en 1973 (donc pendant 14 ans). Puis les IgG se sont élevées, alors que le taux des autres immunoglobulines s'effondrait. Mais notre malade est décédée brutalement d'un accident cardiaque, dû vraissemblablement à une infiltration amyloïde, et l'on peut se demander si des signes de myélome ne seraient pas apparus ultérieurement. De plus, on peut redouter que, étant donné la longue évolution de ces paraprotéines, l'amylose, avec ses localisations multiples, ne soit une complication grave à craidre à long terme. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'observation semblable, mais de nombreux malades porteurs de paraprotéines depuis plusieurs années, sont actuellement sous surveillance : il est possible que l'avenir confirme cette hypothèse.

En conclusion : L'évolution de ces immunoglobulines monoclonales est variable.

- Le plus souvent, le taux de la paraprotéine reste stable, et aucun élément nouneau n'apparaît.
- Rarement, on observe la diminution et même la disparition spontanée de cette paraprotéine.
- Parfois ce taux s'élève, et cette éventualité doit faire redouter la survenue d'un myélome.

Si l'apparition d'un myélome est certaine dans quelques observations, elle reste une éventualité rare après 1 à 2 ans d'évolution. Mais pour SELIGMANN, il serait possible que la fréquence du myélome soit plus importante chez les sujets porteurs d'une dysglobulinémie monoclonale que dans une population témoin. De plus, l'amylose est peut-être une complication à craindre, à long terme.

IV - CONDUITE PRATIQUE

La découverte d'une immunoglobuline monoclonale impose d'abord la recherche, par un bilan complet, d'un myélome multiple ou d'un plasmocytome localisé, d'une maladie de WALDENSTROM, dans la crainte de les laisser échapper.

L'existence de myélomes atypiques (myélome sans lésions osseuses, à plasmocytose médullaire normale, d'évolution prolongée et de révélation tardive), invite à préciser les critères minima exigibles pour le diagnostic de myélome, lorsqu'il existe une immunoglobuline monoclonale. Pour SELIGMANN, ce diagnostic ne peut être assuré que si l'on constate :

- Des lésions ostéolytiques sans autre étiologie.

- Un plasmocytome extra-osseux.

- Une plasmocytose médullaire comportant un pourcentage notable de cellules jeunes et dystrophiques, ou une plasmocytose médullaire supérieure à 25%, sur plusieurs myélogrammes successifs.

Dans les autres cas, on cherchera à recueillir des arguments importants mais non décisifs en faveur du diagnostic de myélome, tels que :

- Douleurs osseuses.
- Anémie par ailleurs inexpliquée.
- Protéinurie thermosoluble.
- Taux élevé de la paraprotéine.
- Franche diminution des immunoglobulines normales.

Si cette enquête est négative, il convient de rechercher une hémopathie lymphoïde.

Ces deux types d'affections écartés, les autres investigations doivent être guidées par les symptômes cliniques. Il semble souhaitable de rechercher d'autres anomalies immunologiques, et d'étudier le sérum des membres de la famille.

La surveillance de ces malades est fondamentale car souvent l'évolution permettra de résoudre les problèmes diagnostiques, et de prendre des décisions thérapeutiques.
Un bilan complet avec électrophorèse, immunoélectrophorèse dans le sang et les urines, myélogramme, radiographies complètes du squelette, doit être fait au bout de 3 mois, 6 mois, et 1 an, après la découverte de la paraprotéine. Si le taux s'élève, la survenue d'un myélome est à redouter. Par contre, si le taux reste stable, et si aucun élément nouveau n'apparaît, on peut être rassuré, et une surveillance annuelle semble suffisante.

V - TRAITEMENT

Il est actuellement difficile de juger de l'opportunité d'une chimiothérapie comme le Melphalan. Une telle thérapeutique serait logique, si l'on considère qu'il s'agit d'un myélome latent, ou d'une prolifération plasmo-

cytaire limitée qui risque d'évoluer ultérieurement vers la malignité. En fait, compte tenu du caractère astreignant d'une telle chimiothérapie, la plupart des auteurs ne la prescrivent pas dans les dysglobulinémies monoclonales, alors qu'aucune donnée précise ne démontre le bénéfice que l'on peut tirer d'une telle thérapeutique.

AMYLOSE GASTRIQUE

I - DONNEES ETIOLOGIQUES

L'infiltration du tractus gastro-intestinal peut s'observer au cours de toutes les variétés de l'amylose, mais on la rencontre avec une fréquence partculière au cours des amyloses primitives et des amyloses associées à un myélome. Les estimations appréciées sur des données anatomiques sont rassemblées dans le tableau I.

Au cours de l'amylose primitive, la substance amyloïde se dépose au niveau des organes d'origine mésenchymateuse avec par ordre de fréquence décroissante, le coeur, la langue, le tractus gastro-intestinal, les muscles striés. L'atteinte gastro-intestinale occupe donc la seconde place après l'atteinte cardiaque, encore que sa fréquence soit diversement appréciée selon les auteurs (tableau II).

Par contre, dans l'amylose secondaire, elle vient très loin derrière les localisations hépatiques, rénales, spléniques, ganglionnaires et endocrines (tableau II).

Dans le cadre des amyloses du tube digestif, les localisations gastriques sont les plus fréquentes. Elles sont rarement isolées, et le plus souvent, elles sont associées à des localisations au niveau du grêle et du colon qui sont atteints avec des fréquences voisines (tableau III).

TABLEAU I

FREQUENCE DES LOCALISATIONS DIGESTIVES AU COURS DE L'AMYLOSE

Type d'amylose	Auteurs	Nombre de cas	Nombre de localisations gastro-intestinales	Fréquence en %
Amylose primitive et associée à un myélome	RUKAVINA	142	44	31
	SYMMERS	145	101	70
	THUNGSTAD	54	33	61
	BAZENSHAGER	12	8	66
	DAHLIN'S	8	8	100
Amylose secondaire	BRIGGS	53	7	13
	DAHLIN'S	30	15	50
	KIMBALL	32	4	12

TABLEAU II : FREQUENCE DES ATTEINTES GASTRO-INTESTINALES PAR RAPPORT AUX AUTRES LOCALISATIONS DANS L'AMYLOSE PRIMITIVE ET SECONDAIRE

	AMYLOSE PRIMITIVE			AMYLOSE SECONDAIRE		
	RUKAVINA (142 cas)	SYMMERS (145 cas)	THUNGSTAD (54 cas)	DAHLIN'S (30 cas)	BRIGGS (53 cas)	KIMBALL (32 cas)
COEUR	92 (64%)	130 (90%)	46 (85%)	13 (43%)	13 (24%)	6 (21%)
REINS	68 (48%)	41 (35%)	21 (39%)	28 (93%)	51 (91%)	26 (81%)
SURRENALES	- -	38 (25%)	- -	27 (93%)	49 (90%)	22 (76%)
RATE	46 (41%)	48 (40%)	39 (37%)	30 (100%)	51 (91%)	16 (50%)
FOIE	81 (73%)	41 (35%)	21 (39%)	26 (87%)	52 (93%)	15 (49%)
APP. GASTRO-INTESTINAL	44 (31%)	101 (70%)	33 (60%)	15 (54%)	27 (13%)	4 (12%)
PANCREAS	- -	- -	- -	19 (60%)	26 (49%)	4 (12%)
GANGLIONS	28 (20%)	29 (20%)	18 (17%)	19 (60%)	- -	10 (30%)
PEAU	- -	- -	14 (25%)	- -	- -	- -
LANGUE	- -	48 (40%)	24 (44%)	- -	- -	- -
THYROIDE	- -	- -	13 (24%)	13 (40%)	- -	- -
MUSCLES SQ.	26 (18%)	29 (20%)	20 (35%)	- -	- -	- -
NERFS PERI-PHERIQUES	21 (14%)	- -	- -	- -	- -	2 (6%)
ARTICULATIONS TENDONS	- -	- -	- -	- -	- -	- -
POUMONS	44 (31%)	43 (36%)	- -	- -	- -	2 (6%)

TABLEAU III

FREQUENCE DES LOCALISATIONS GASTRIQUES PAR RAPPORT AUX AUTRES LOCALISATIONS DE L'APPAREIL GASTRO-INTESTINAL

Auteurs	Nombre de cas	Oesophage	Estomac	Grêle	Colon
MATTEWS	98	23 (23,5%)	39 (40%)	37 (38%)	33 (35%)
LEGGE	24	3 (12,5%)	12 (50%)	16 (68%)	3 (12,5%)
GILAT et SOHARE	16	-	6 (37%)	14 (85%)	7 (48%)

II - DONNEES CLINIQUES

Si l'amylose gastrique est fréquente anatomiquement, il est rare qu'elle donne une symptomatologie clinique évocatrice, et l'on ne compte guère dans la littérature qu'une vingtaine d'observations dont la nôtre.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

Les principales données de ces observations sont résumées dans le tableau IV.

- Ces observations sont caractérisées par la prédominance gastrique des signes cliniques et radiologiques. Dans la majorité des cas, l'amylose gastrique s'accompagne d'une autre atteinte digestive, et d'une atteinte plus diffuse aux autres organes, de topographie du type amylose primitive (c'est-à-dire coeur, langue, tube digestif) le plus souvent. Dans 2 cas (obs. N°7 - 15) la distribution de l'amylose était de type secondaire (c'est-à-dire foie, rate, reins). Seules 3 observations peuvent être considérées comme des amyloses gastriques strictement isolées (obs. N°10 12 - 22) encore que dans le cas d'HILDEMAN (obs N°12) l'apparition ultérieure d'une diarrhée fasse soupçonner une atteinte du grêle associée.

- Dans certains cas, une étiologie a été mise en évidence : myélome (obs N°6 - 9 - 11 - 18 - 20); polyarthrite (obs N°12). Dans les autres cas, par contre, aucune étiologie n'a été retrouvée, en particulier dans les 2 cas où l'amylose était de distribution secondaire.

C'est en nous appuyant sur ces 23 observations que nous allons entreprendre une étude de l'amylose gastrique, de sa symptomatologie clinique et radiologique, de ses aspects gastroscopiques, histologiques et de son traitement.

TABLEAU IV : PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES, RADIOLOGIQUES, HISTOLOGIQUES DANS 23 OBSERVATIONS D'AMYLOSE GASTRIQUE.

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg.porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions associées	Etiologie
Obs. N° 1 STEINHAUS (1902)	40	F	- Hématémèses - Mélaéna - Sténose pylorique incomplète	- Pas d'examen	0	- Cancer de l'estomac	- Pas d'intervention	Autopsie : - Epaississement des parois gastriques dans la région pylorique - Atrophie muqueuse	- Infiltration amyloïde considérable de la musculeuse et de la muscularis mucosae	- Coeur	- Inconnue
Obs. N° 2 LUBARSH (1929)	45	M	- Hématémèses récidivantes depuis 6 mois	- Rétrécissement antro-pylorique	0	- Cancer de l'estomac	- Gastrectomie (décès)	Autopsie : - Petite tumeur prépylorique - Erosions hémorragiques de la muqueuse	- Dépôts amyloïdes remplaçant les fibres libres de la musculeuse	- Coeur - Poumons - Tractus intestinal	- Inconnue
Obs. N° 3 CLAUSEN (1935)		M	- Vomissements	- Retard à l'évacuation gastrique - Hyperpéristaltisme - Tumeur prépylorique	0			Autopsie :	- Dépôts amyloïdes dans la muqueuse gastrique et dans la musculeuse pylorique épaissie	- Non recherchées	
Obs. N° 4 GOLDEN (1945)	66	F	- Douleurs épigastriques périodiques depuis 5 ans - Hématémèses - Masse tumorale épigastrique	- Rétrécissement antral constant	0	- Cancer de l'estomac	- Gastrectomie	Autopsie : - Masse volumineuse de la grande courbure - 2 ulcérations prépyloriques	- Dépôts amyloïdes de la musculeuse, de la muscularis, des artères sous-muqueuses	- Coeur - Oesophage - Intestin - Media de toutes les artères	
Obs. N° 5 LINDSAY et KNORP (1945)	60	M	- Douleurs épigastriques - Amaigrissement - Douleurs dorsales	- Niche volumineuse de la petite courbure - Absence de péristaltisme - Réduction d'1/4 de la niche sous traitement anti-ulcéreux		- Cancer de l'estomac		Autopsie : - Cratère ulcéreux de la PC, ayant entrainé une perforation presque complète	- Dépôts amyloïdes au niveau de l'ulcère - Muqueuse fine et atrophique, et les glandes gastriques séparées par des masses amylodes	- Coeur - Poumons - Média - Ganglion lymphatiques - Moëlle osseuse	

A.L.G. = Acidité libre gastrique - 0 = Achlorhydrie

TABLEAU IV : (SUITE)

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg. porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions associées	Etiologie
Obs. N° 6 SHIPS et BRANNAM (1952)	57	M	- Douleurs épigastriques non rythmées, depuis 10 ans - Vomissements - Amaigrissement 15 Kg	- Epaississement des plis muqueux effacés par le péristaltisme		- Pyélonéphrite		-Gastroscopie: R.A.S.	- Dépots amyloïdes au niveau de toute la paroi	- Rate - Intestin - Grêle - Coeur - Colon - Ganglions lymphatiques	- Plasmocytose médullaire - Bj = 0 - Lacune osseuse = 0 = Myélome
Obs. N° 7 WILLIAMS et BAGGENTOSS (1952)	55	M	- Douleurs épigastriques périodiques depuis 15 ans -Diarrhées	- Pas d'examen - Décès avant par broncho-pneumonie				Autopsie: -Tumeur allant de la moitié du corps gastrique au pylore	- Infiltration, muqueuse, sous-muqueuse et intramusculaire par des cellules de stockage contenant de l'amylose	- Foie - Rate - Reins - Surrénales - Ganglions	
Obs. N° 8 COOLEY (1953)	59	M	- Macroglossie depuis 10 ans - Douleurs épigastriques post-prandiales - Distension abdominale	- Rétrécissement antral irrégulier - Ulcère de la PC - Ralentissement du péristaltisme		- Amylose avec cancer gastrique	- Gastrectomie + Biopsie	Biopsie: - Estomac envahi de nodules dissiminés	- Dépôts amilodes dans les parois des artères de la sous-muqueuse - Dépôts dans la musculeuse	- Langue - Intestin - Péritoine pariétal	
Obs. N° 9 SHNIDER et BURKA (1955)	52	F	- Douleurs épigastriques depuis plusieurs mois - Vomissements - Macroglossie importante - Modules sous-cutanés	- Rétrécissement antro-pylorique - Sténose	- Nle	- Cancer annulaire du pylore	- Gastrectomie (décès par lâchage de suture	Autopsie: - Epaissement circulaire de la paroi antrale, surtout le fait d'un épaississement de la musculeuse	- Importants dépôts amiloïdes dans la sous-muqueuse, la muscularis, la musculeuse	- Langue - Coeur - Intestin grêle - Colon - Vessie - Peau	- Lacune osseuse - Plasmocytose médullaire - Hyper gamma - Anémie sévère - Albuminurie = Myélome
Obs. N° 10 INTRIERES et BROWN (1956)	64	M	- Douleurs thoraciques - Douleurs épigastriques post-prandiales depuis 6 mois - Vomissements - Amaigrissement de 10 kg	- Sténose pylorique à la phase d'atonie		- Sténose cancéreuse du pylore	- Laparotomie + Biopsie	- Epaississement de la paroi antrale - Muqueuse hémorragique	- Infiltration amyloïde de la musculeuse, de ma muscularis et de la sous-muqueuse	- Aucune	

A.L.G. = Acidité libre gastrique - 0 = Achlorhydrie

TABLEAU IV : (SUITE)

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg.porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions Associées	Etiologie
Obs. N° 11 SPINDELL (1956)	52	M	- Douleurs abdominales hautes. vagues - Syndrome du canal carpien - Macroglossie - Perte de poids	- Epaississement des plis antraux - Péristaltisme conservé		- Amylose compliquant un myélome					- Déminéralisation diffuse - Plasmocytose médullaire - Bj = + = Myélome
Obs. N° 12 HILLEMAND et TAILHEFER (1958)	72	F	- Vomissements - Douleurs gastriques vagues depuis 3 mois - Amaigrissement de 8 kg	- Grosse lacune de la petite courbure et de l'antre		- Cancer de l'antre	- Gastrectomie	- Masse tomenteuse mal limitée et occupant la région antrale	- Dépôts amyloïdes infiltrant la musculeuse et la sous-muqueuse	- Aucune, mais apparition d'une diarrhée = Intestin grêle ?	- Rhumatisme chronique évolutif (FR ?)
Obs. N° 13 KLINGENBERG (1958)	63	M	- Ballonnement abdominal - Vomissements depuis quelques années - Nodules sous-cutanés	- Obstruction incomplète du pylore par une masse arrondie, régulière	0	- Sténose cancéreuse	- Laparotomie	- Epaississement de toute la paroi gastrique - Rétrécissement pylorique important - Muqueuse atrophique	- Dépôts amyloïdes dans la muqueuse et la musculeuse	- Coeur - Peau - Genou droit - Intestin grêle - Colon - Vessie	
Obs. N° 14 GEORGIADES et ZAMBOURAS (1961)	56	M	- Douleurs épigastriques diffuses, périodiques puis permanentes depuis un an - Vomissements	- Absence de péristaltisme - Plis irréguliers - Ulcérations de la région prépylorique		- Cancer de l'estomac	- Gastrectomie	- Epaississement diffus de la région prépylorique	- Dépôts amyloïdes dans la musculeuse et dans la sous-muqueuse	- Non recherchées	
Obs. N° 15 RUTLEDGER (1962)	36	F	- Brûlures épigastriques intermittentes - Hématémèses - Mélaena - Perte de poids progressive	- Irrégularités considérables de la muqueuse au niveau du bulbe et de l'antre - Ulcère du bulbe		- Ulcère duodénal bénin + gastrite	- Gastrectomie	- Antre rétréci et oedématié avec une muqueuse hémorragique et fragile - Ulcérations superficielles près du pylore - Duodénum rétréci - Pas d'ulcère	- Au niveau du pylore, glandes gastriques séparées par la substance amyloïde - Dépôts amyloïdes dans la sous intimale des vaisseaux	- Foie - Rate	- Electrophorèse : Nle - Urine : rien

A.L.G. = Acidité libre gastrique - 0 = Achlorhydrie

TABLEAU IV : (SUITE)

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg.porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions associées	Etiologie
Obs. N° 16 JARNUM (1965)	42	M	- Hématémèses répétées	- Ulcère de la petite courbure		- Ulcère de la PC	- Gastrectomie partielle		- Infiltration amyloïde au niveau de l'ulcère et dépôts dans de nombreux vaisseaux	- Langue - Peau - Grêle - Colon - Foie	- Electrophorèse = Nle - Urine = rien
Obs. N° 17 MERRIL (1966)	67	M	- Douleurs épigastriques - Anorexie - Amaigrissement progressif En cours d'évolution : - Pancréatite subaiguë - Ascite - Ictère	- Images d'ulcères au niveau du canal pylorique et du bulbe ne régressant pas sous traitement classique	- Nle - Hist+	- Cancer de l'estomac		- Estomac de consistance dure - Ulcère profond de la région prépylorique	- Infiltration amyloïde de la muqueuse et des artérioles de la sous-muqueuse	- Foie - Coeur - Grêle - Pancréas - Colon - Reins	
Obs. N° 18 CATHCART et BRANDT (1968)	80	M	- Malade atteint de myélome (IgA) - Anémie macrocytaire arégénérative - Douleurs épigastriques va-	- Perte des plis au niveau du corps de l'estomac et de la région pylorique		- Amylose compliquant un myélome		Autopsie: - Muqueuse gastrique amincie et atrophique - Pas d'ulcération	- Infiltration amyloïde massive de la musculeuse et au niveau des vaisseaux	- Coeur - Rate - Foie - Reins - Grêle - Colon	- Myélome
Obs. N° 19 LORRIAUX et SMADJA (1969)	57	M	- Brûlures épigastriques - Pesanteurs postprandiales depuis 15 ans - Diarrhées - Coliques - Amaigrissement de 10 kg - Paresthésies des extrémités avec hypoesthésie amyotrophie distale et aréflexie tendineuse	- Atonie gastrique importante		- Cancer digestif avec syndrome paraneoplasique		Gastroscopie : -Gastrite atrophique et fragilité de la muqueuse Autopsie : - Atteinte massive de tout l'estomac	Autopsie : - Dépôts amyloïde au niveau de la musculeuse et des parois des artérioles	- Coeur - Grêle - Colon - Plexus de Messner - Peau - Nerf médian	

A.L.G. = Acidité libre gastrique - O = Achlorhydrie

TABLEAU IV : (SUITE)

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg.porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions associées	Etiologie
., N° 20 OWN NK 969)	59	F	- Douleurs épigastriques périodiques - Hématémèses - Rectorragies	- Ulcère sur la face post.de la PC.confirmé à la gastroscopie		- Ulcère de la PC	- Gastrectomie	- Large cratère ulcéreux à bords irréguliers, durs,avec un oédème périphérique	- Dépôts amyloïdes dans les couches musculaires	- Grêle - Colon - Foie - Coeur	- Plasmocytose = Myélome
s. N° 21 RTWICH 970)			- Douleurs vagues épigastriques					Gastroscopie : - Gastrite hémorragique et érosive au niveau de l'antre	- Dépôts amyloïdes dans la muqueuse et la musculeuse	- Non recherchées	
s. N° 22 RAF 973)	50	F	- Epigastralgies mal précisées - Hématémèses - Sciatique traitée avec aspirine et anti-inflammatoire	- Gros plis prédominant au niveau du corps - Liquide de stase - Adynamie complète	0	- Gastrite hémorragique favorisée par un traitement anti-rhumatismal	- Gastrectomie - Décès par lachâge de suture	Gastroscopie : - Lésion érosives fragiles, saignant au contact,avec des plaques nacrées et brillantes reposant sur une muqueuse pâle Nécropsie : - Paroi gastrique épaissie, irrégulière	Biopsie : - Amylose dans les couches profondes musculaires Nécropsie : - Infiltration amyldide massive détruisant toutes les couches de la paroi - Quelques ilôts glandulaires noyés dans l'amylose - Parfois,ilôts de plasmocytes et de cellules géantes au contact de l'amylose	- Aucune retrouvée	- Inconnue

A.L.G. = Acidité libre gastrique - 0 = Achlorhydrie

TABLEAU IV : (SUITE)

Auteurs	Age	Sexe	Signes Cliniques	Signes Radiologiques	A.L.G.	Dg.porté	Intervention	Anatomie Macroscopique	Histologie	Lésions associées	Etiologie
Obs. N° 23 Observation personnelle	72	F	- Importante hématémèse - Douleurs épigastriques sans périodicité depuis 1 mois	- Gros plis au niveau du corps de - Aspect anfractueux de la région antro-pylorique		- Cancer de l'antre		Fibroscopie : -Antre infiltré de manière diffuse et circonférentielle - 3 ulcérations au niveau du pylore - 1 ulcération sur la face antérieure de l'estomac Nécropsie : - Nombreuses exulcérations de la muqueuse - Epaississement des couches musculaires	- Importants dépôts amyldides dans les plans musculaires Nécropsie : - Engainement amyloïde de tout le réseau capillaire de la sous muqueuse - Blocs amyldïdes pseudo-tumoraux disloquant les plans musculaires - Intégrité de la muqueuse	- Colon - Foie - Rate - Reins - Coeur - Surrénales - Thyroïde - Peau - Langue - Poumons	- Paraprotéine IgG + Bj (Kappa) - Pas de sg de myélome

A.L.G. = Acidité libre gastrique

O = Achlorhydrie

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

Dans la majorité des observations, le début des symptômes remonte à très loin, quelques mois ou plus souvent quelques années plus tôt, 5 ans, 10 ans et même 15 ans pour le cas de WILLIAMS et BAGGENTOSS (obs N°7). Ce sont d'abord de vagues douleurs abdominales, une baisse progressive de l'état général, puis les signes se précisent et l'étage gastrique est mis en cause.

La symptomatologie de l'amylose gastrique comporte essentiellement : des douleurs gastriques, des hémorragies digestives et des vomissements.

- Les douleurs gastriques sont fréquentes. Elles sont observées dans 17 des 23 cas (74%). Elles n'ont pas de caractère particulier. Ce sont souvent des douleurs épigastriques banales, postprandiales ou sans horaire fixe, sans périodicité. Quelques fois elles peuvent revêtir une périodicité pseudo-ulcéreuse (obs N°8-14 - 20). Elles sont rarement isolées (5 fois), elles sont souvent associées à des vomissements (6 fois) ou à des hématémèses (5 fois).

- Les hémorragies digestives à type d'hématémèse sont également fréquentes. On les rencontre chez 8 des 23 malades (35%). Elles peuvent être révélatrices, comme ce fut le cas pour notre malade (obs N°23) et pour les malades de LUBARSH (obs N°2) et de JARNUM (obs N°16), rester unique comme chez notre malade, ou se reproduire pendant des mois ou des années et être mortelles à plus ou moins court terme (obs N°2 - 22). Ces hématémèses sont rarement isolées. Parfois elles s'accompagnent de melaena (obs N°1 - 15 - 20) et sont associées à des vomissements et des douleurs gastriques. Ces hémorragies sont en rapport, soit avec des ulcérations de la muqueuse envahie par l'amylose (obs N°2 - 15 - 16 - 20 - 22 - 23), soit avec des nécroses d'origine ischémique, secondaires aux lésions vasculaires par l'amylose.

- Les vomissements sont relativement fréquents, ils sont observés 7 fois (30%). Ils s'expliquent par le siège le plus souvent antral de la lésion et son caractère sténosant. Parfois, il s'agit d'un véritable tableau de sténose du pylore (obs N°1).

Tous ces symptômes, isolés ou associés, survenant après 40 ou 50 ans, s'accompagnent d'une grave altération de l'état général (en particulier un amaigrissement pouvant atteindre une dizaine de Kg.), font suspecter dans la majorité des cas, un cancer de l'estomac. De plus, dans le cas de GOLDEN (obs N°4), une masse épigastrique fut trouvée à l'examen clinique.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Les signes radiologiques viennent d'ailleurs renforcer cette impression clinique.
Le siège électif des images radiologiques est antropylorique dans tous les cas (siège bien fréquent des cancers). Parfois, l'atteinte est diffuse à tout l'estomac.
Plusieurs aspects sont réalisés :

- Un rétrécissement annulaire de l'antre avec l'image d'un défilé irrégulier, rigide, est trouvé dans 5 observations dont la nôtre (22%).

- Une lacune ayant tous les aspects de malignité (grande taille, contours irréguliers, aspect anfractueux) est observée dans 4 cas (18%). Elle s'accompagne de signes de sténose pylorique dans 1 cas (obs N°3),et chez notre malade (obs N°23) d'un antre rétréci et d'une image d'ulcère creusé dans la lacune. Parfois, une conservation des ondulations gastriques, une rigidité moins grande que ne le voudrait une infiltration néoplasique, peuvent attirer l'attention, mais il s'agit de nuances et ces signes disparaissent quand l'infiltration amyloïde atteint une certaine importance.

- Dans 3 cas (13%), c'est l'image d'une sténose pylorique typique avec un estomac atonique, un liquide de stase important, un pylore infranchissable. Mais dans toutes les observations, l'étude dynamique montre une diminution du péristaltisme, l'estomac conservant un aspect figé, malgré les modificateurs du comportement.

- Dans 5 cas (22%), il existe une image de niche. Dans 3 cas la niche est isolée, mais elle ne disparaît pas sous traitement anti-ulcéreux. Dans 1 cas, elle est associée à un rétrécissement de l'antre déjà décrit, et, chez notre malade, la niche était creusée dans une lacune.

- Il existe, en outre, une irrégularité et une hypertrophie des plis gastriques dans 4 cas (17%) : isolées dans 3 cas, et évoquant une gastrite hypertrophique, associées dans 1 cas à un ulcère. Au contraire, dans 2 cas (8,5%), c'est une atrophie des plis qui est retrouvée.

ETUDE DE LA SECRETION GASTRIQUE

L'étude de la sécrétion gastrique sous histamine montre dans 5 cas une achlorhydrie avec diminution et même, dans 1 cas, disparition du facteur intrinsèque. Dans 2 cas, la chlorhydrie était normale. Pour les autres observations cette précision nous manque.

ASPECTS GASTROSCOPIQUES

Un examen gastroscopique n'a été fait que dans 6 observations.

- Dans 4 cas, il montrait des aspects de gastrite soit hypertrophique (1 cas), soit atrophique (1 cas), soit gastrite hémorragique et érosive (2 cas). Dans ces observations, on notait que la muqueuse gastrique était très fragile et saignait au contact. Dans 1 cas, celui de PARAF (obs N°22), on constatait en outre

la présence de plaques nacrées, brillantes, reposant sur une muqueuse pâle et correspondant à des plaques d'amylose.

- Dans 1 cas (obs N°20), confirmant l'aspect radiologique, la gastroscopie trouve un large cratère ulcéreux à bords irréguliers, durs, avec un oedème périphérique.

- Chez notre malade, la fibroscopie montre un antre infiltré de façon diffuse par une lésion qui est dure mais pas autant qu'un néoplasme habituel. Il existe, en outre, 3 ulcérations d'aspect nécrotique.

Ces divers aspects n'ont rien de spécifique, mais surtout la gastroscopie permet les prélèvements gastriques qui feront le diagnostic, à condition toutefois que ces prélèvements soient suffisamment profonds pour atteindre la sous-muqueuse lieu de prédilection de l'atteinte vasculaire, au début de l'envahissement par le processus amyloïde.

ASPECTS HISTOLOGIQUES

C'est, en effet, l'examen histologique qui permet seul, en définitive, d'affirmer l'amylose. Le diagnostic d'amylose est fait grâce à des colorations spéciales :

- coloration à la thioflavine avec examen de la coupe en microscopie à fluorescence.
- coloration au rouge congo avec examen au microscope à lumière polarisée, ce qui permet de faire apparaître la biréfringence caractéristique de la substance amyloïde.

- Au cours des amyloses primitives ou associées à la maladie de KAHLER, l'infiltration amyloïde touche de préférence la musculature lisse de l'estomac, qu'il s'agisse de la muscularis mucosae ou de la musculeuse. Elle est donc de type péricollagène. Ces lésions des couches musculaires ont été retrouvées dans les 20 observations d'amyloses primitives et associées au myélome. (cf tableau IV, p45 et suivantes). Elles apparaissent donc comme l

critère histologique dominant de l'amylose gastrique. Les dépôts amyloïdes se font non seulement entre les fibres mais encore dans l'intimité des cellules. Ils les remplacent si bien que, chez notre malade comme dans 7 autres observations, la musculeuse disparaît pour laisser la place à de larges plages de substance amyloïde. Dans l'observation de PARAF (obs N°22), on note l'existence d'ilots de plasmocytes et de cellules géantes au contact même de l'amylose. L'atteinte de la muqueuse par l'amylose est plus contingente, mais très souvent, comme dans notre observation la muqueuse est le siège de phénomènes inflammatoires : infiltration leucocytaire qui évoque le diagnostic de gastrite.

- Au contraire, dans l'amylose secondaire, l'atteinte se fait surtout au niveau de la muqueuse. Elle est donc de type périrétículaire. Les dépôts se font entre les glandes qu'ils dissocient et dont ils entraînent la dégénérescence ou la nécrose.

- En fait, à un stade tardif, quelque soit le type d'amylose la paroi peut être totalement envahie.

- Il convient de noter enfin, qu'une destruction fréquente des fibres nerveuses de la sous-muqueuse explique sans doute en partie l'atonie gastrique.

CONCLUSION

Le diagnostic d'amylose gastrique est de difficulté variable. Il faut souligner, dans la majorité des observations, l'installation très insidieuse de l'amylose qui se manifeste d'abord par des signes tout-à-fait aspécifiques (vagues troubles fonctionnels, asthénie, amaigrissement) avant qu'une symptomatologie plus précise n'oriente sur le tube digestif ou l'étage gastrique. Si au cours d'une amylose généralisée, l'atteinte gastrique est aisément évoquée dans le contexte, une amylose gastrique isolée ou une amylose à prédominance

gastrique est trompeuse. Le diagnostic habituellement porté, sur la clinique et la radiologie, est celui de cancer gastrique ou de l'antre (ce qui arriva pour notre malade et dans 11 autres cas) ou d'une sténose pylorique dont l'origine cancéreuse est plus que probable (ce diagnostic fut porté 3 fois). Dans 4 cas, on posa le diagnostic d'ulcère, mais suspect car ne disparaissant pas après un traitement d'épreuve classique. Enfin, dans 1 cas (celui de PARAF), on pensait qu'il s'agissait simplement d'une gastrite hémorragique favorisée par un traitement anti-inflammatoire. L'amylose sera découverte à la biopsie ou seulement sur la pièce de gastrectomie.

III - TRAITEMENT DE L'AMYLOSE GASTRIQUE

Le traitement médical, ou plutôt les possibilités de traitement que laissent espérer les découvertes de ces dernières années, sur l'origine et la pathogénie de la maladie amyloïde, sont exposées dans le chapitre suivant (Amylose et dysglobulinémies).

En ce qui concerne l'amylose localisée à l'estomac ou à prédominance gastrique, une résection chirurgicale des lésions, par gastrectomie ou gastroentérostomie, a été tentée. Mais dès 1955, INTRIERES et BROWN soulignaient que cette chirurgie était dangereuse, car l'infiltration amyloïde prédispose les tissus à l'hémorragie dans les suites de l'intervention. Un autre danger est celui des lâchages de sutures (2 cas). De plus, le pronostic est aggravé par le mauvais état général des malades et d'autres complications surgissent du fait de l'étiologie et de l'extension de l'amylose (en particulier les complications cardiaques). Il semble néanmoins licite de proposer une intervention en cas d'hémorragies importantes ou récidivantes, de sténose du pylore, où le pronostic vital est immédiatement mis en jeu. Mais le pronostic ultérieur reste sombre.

D Y S G L O B U L I N E M I E S

E T

A M Y L O S E

Depuis une dizaine d'années, de nombreux travaux ont insisté sur la fréquence et l'intérêt des associations entre l'amylose et les dysglobulinémies monoclonales.
- Certains d'entre eux ont été consacrés à l'étude de l'amylose, qui se présente comme une complication au cours de l'évolution des affections plasmocytaires malignes telles que la maladie de KAHLER ou la maladie de WALDENSTROM.
- D'autres se sont efforcés de préciser la fréquence et le type des dysglobulinémies monoclonales au cours de l'amylose en général

I - AMYLOSE ET AFFECTIONS PLASMOCYTAIRES MALIGNES

AMYLOSE AU COURS DE LA MALADIE DE KAHLER

La fréquence de l'amylose, au cours de la maladie de KAHLER, est très diversement appréciée selon les auteurs. MAGNUS-LEVY l'estimait à 17%, ATKINSON et KIMBALL à 6%, BAYRD et BENETT entre 6 et 25%, WARTER à 39%, KYLE et Coll à 40% . Par contre, DRIVSHOLM (43), sur 37 vérifications anatomiques de myélome ne trouve aucun cas d'amylose, et SOLOMON (110), sur 10 myélomes avec protéinurie de Bence Jones, ne signale aucune image histologique d'amylose. La variation de ces résultats semble tenir à l'inégale rigueur des études anatomiques et biologiques. On peut toutefois estimer que la fréquence moyenne se situerait entre 10 et 20%.

L' amylose associée au myélome est remarquable par sa distribution topographique. Le foie, la rate et les reins sont rarement touchés. L'amylose atteint surtout :

- Le tube digestif, et notamment la langue, déterminant alors une macroglossie très évocatrice.
- L'appareil circulatoire, et notamment le coeur, où elle détermine une insuffisance cardiaque irréductible.
- La peau, où elle se manifeste par des infiltrations, notamment au niveau des doigts qui paraissent boudinés, de teinte lilas (aspect pseudo-scléro-oedémateux), et par des lésions purpuriques, stries, pétéchies, ou ecchymoses.
- Les articulations et les gaines tendineuses sont souvent atteintes, réalisant au poignet un syndrome du canal carpien.

Au point de vue clinique, les myélomes "amylogènes" seraient moins douloureux, et leurs lésions radiologiques plus discrètes (38) (109).

- Dans une série de SNAPPER (109), 5 cas sur 11 sont dépouvus de signes radiologiques osseux.

- LECOULANT, sur 14 cas, en trouve 8 sans signes radiologiques évidents (78).

- TOURAINE (117), sur 10 cas,ne trouve de lésions radiologiques lacunaires que 5 fois, très discrètes et localisées dans 2 cas.

Par ailleurs, au cours de ces myélomes avec amylose :

- La vitesse de sédimentation serait peu élevée.
- L'hyperprotidémie serait rare.
- Et une protéinurie de Bence Jones est plus fréquemment trouvée.

- HOBBS (64) trouve pour différents types de myélomes, les pourcentages suivants d'amylose : 0,25% pour 228 myélomes IgG, 7% pour 102 myélomes IgA, et 10% pour 94 myélomes à chaînes légères.

- TOURAINE (117), chez 6 malades atteints de myélome et d'amylose, trouve 5 fois des chaînes légères dans le sang et/ou dans les urines.

- A l'inverse, ISOBE et OSSERMAN (68) étudient 300 myélomes sans amylose : des chaînes légères isolées ne sont présentes que dans 21% des cas, alors que des immunoglobulines monoclonales complètes IgG ou IgA sont retrouvées dans 60% des cas.

La principale caractéristique biologique des myélomes "amylogènes" semble donc être leur fréquente association avec une protéinurie de Bence Jones.

AMYLOSE AU COURS DE LA MALADIE DE WALDENSTROM

ALAOUI et Coll. en 1969 (1) retrouvent une vingtaine de cas de cette association. Depuis, 2 à 3 cas ont été publiés. Certains auteurs pensent que la rareté de cette association n'est qu'apparente, et qu'une recherche systématique par biopsie permettrait de retrouver l'amylose beaucoup plus souvent que ne le laisse supposer la rareté des publications. Ainsi, DUHAMEL et Coll. (45) ont fait systématiquement des biopsies au cours de 65 dysglobulinémies : 44 myélomes et 21 macroglobulinémies de WALDENSTROM. La présence d'amylose a été notée plus souvent au cours des maladies de WALDENSTROM (10%) qu'au cours du myélome (6,8%).

L'amylose, au cours de la maladie de WALDENSTROM, est souvent de type secondaire, c'est à dire hépato-splénorénale (9 cas sur les 18 cas de la série d'ALAOUI (1). Elle peut être de type primitif (3 cas), ou mixte (3cas). Dans 2 observations, l'amylose était uniquement médullaire, et dans 1 cas elle se révéla par une neuropathie isolée. La symptomatologie de l'atteinte amyloïde est souvent noyée dans les autres signes de la maladie et il faut la rechercher surtout devant des signes rénaux (protéinurie isolée ou syndrome néphrotique), une neuropathie

périphérique qui peut être au premier plan, avec même dans une observation récemment rapportée, la présence d'arthropathies destructrices pseudo-tabétiques (56). Dans quelques cas, on a noté l'existence de manifestations polyarticulaires dont la topographie et l'allure évolutive évoquent une polyarthrite rhumatoïde, et qui sont liées à une infiltration amyloïde des synoviales articulaires.

L'AMYLOSE ET LES AUTRES AFFECTIONS PLASMOCYTAIRES MALIGNES

- L'association amylose et plasmocytome solitaire paraît assez rare. Certains auteurs, cités par WARTER (120), en ont cependant rapporté des exemples.

- L'amylose au cours des leucoses à plasmocytes semble également assez rare. En 1965, WARTER (120) n'en retrouve aucune sur une dizaine de cas de leucoses à plasmocytes publiés dans la littérature, cependant il en rapporte une observation dans la même année. En 1971, LIEVRE et Coll. (81), décrivent une amylose révélatrice d'une cryptoleucose à plasmocytes.

CONCLUSIONS

Ainsi l'amylose se voit assez fréquemment au cours de la maladie de KAHLER, alors que son association avec le plasmocytome solitaire, la leucose à plasmocytes, et la maladie de WALDENSTROM, est plus rare. Mais on peut penser que beaucoup d'amyloses sont restées méconnues, ce qui expliquerait ces taux relativement bas.

Quoiqu'il en soit, la relative fréquence de la maladie amyloïde au cours des affections plasmocytaires malignes, contraste avec son extrême rareté dans les affections malignes non plasmocytaires (WARTER).

- FRUHLING (48), sur des milliers de cas d'autopsies, n'a observé que 6 cas d'amylose au cours de néoplasmes divers.

- KIMBALL (71), sur 4033 autopsies de cancers, trouve une proportion d'amylose très faible : 0,4%.

- LECOULANT (79) estime même qu'en dehors du myélome, l'association d'une amylose et d'un cancer n'est peut-être que fortuite.

Tous ces faits soulignent l'existence de rapports étroits entre plasmocytes et amylose.

II - FREQUENCE DES DYSGLOBULINEMIES MONOCLONALES AU COURS DE L'AMYLOSE

De nombreux travaux, ces dernières années, ont mis l'accent sur la fréquence des modifications qualitatives des protéines sériques au cours des amyloses.

- BARTH et Coll. (9) étudient 15 cas d'amyloses primitives. Ils trouvent 9 fois une immunoglobuline monoclonale (60%). Il s'agissait dans 6 cas d'une protéine de Bence Jones, soit isolée (4 cas dont les chaînes légères étaient 3 fois de type kappa et 1 fois de type lambda), soit associée à une paraprotéine complète (2 cas et les chaînes légères étaient de type lambda).

- TOURAINE (117), chez 10 malades atteints d'amylose généralisée de type primitif, retrouve 6 cas de myélomes, dont 5 étaient des myélomes à chaînes légères, 1 cas de macroglobulinémie de WALDENSTROM, 1 cas de protéinurie de Bence Jones sans signe de myélome.

- Enfin, plus récemment, ISOBE et OSSERMAN (68) rassemblent 100 cas d'amyloses : 50 amyloses du type primitif, 17 amyloses du type secondaire, et 30 amyloses du type mixte.

88 de ces 100 malades avaient une immunoglobuline monoclonale. Elle était décelée :

- 50 fois dans les amyloses de type primitif (soit 100%),
- 9 fois dans les amyloses secondaires (soit 53%), et
- 26 fois dans les amyloses mixtes (soit 87%).

Dans 63 cas (soit 71,6%), il existe une élaboration de chaînes légères,

- isolées : 46 fois (dont 21 chaînes kappa et 25 chaînes lambda
- associées aux différentes paraprotéines complètes IgG, IgA, IgD IgM : 17 fois (dont 6 chaînes kappa et 9 chaînes lambda).

Au cours de l'amylose, on observe donc avec une grande fréquence la présence d'une dysglobulinémie monoclonale Celle-ci apparaît plus fréquente dans les formes primitives et dans les formes mixtes, que dans les formes secondaires. Il s'agi le plus souvent d'une protéine de Bence Jones, c'est-à-dire faite de chaînes légères isolées d'un seul type, et les chaînes lambda sont plus souvent retrouvées. Parfois, c'est une immunoglobuline monoclonale complète qui est observée, isolée ou associée à une protéine de Bence Jones.

Dans un certain nombre de cas par contre, aucune anomalie n'est constatée. Mais certains auteurs (en particulier OSSERMAN) ont insisté sur le taux en général très modéré de la dysglobulinémie, dans le sang et dans les urines, ce qui peut expliquer les difficultés de sa mise en évidence, et la discordance des fréquences trouvées. Il faut concentrer fortement les urines, même en l'absence de protéinurie décelable par les méthodes usuelles, et d'autre part, il est possible que certaines chaînes légères incomplètes ne soient pas mises en évidence par les sérums anti-chaînes légères habituels.

Par ailleurs, les différents auteurs soulignent la coexistence constante, au cours des amyloses, d'une plasmocytose médullaire, en règle modérée (5 à 10%), ce qui souligne encore les relations existant entre les plasmocytes et l'amylose.

III - DISCUSSION - ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

De ces différentes études, plusieurs notions se dégagent.

- L'amylose est associée, avec une fréquence significative, aux affections plasmocytaires (plasmocytoses malignes, plasmocytoses réactionnelles), et l'on sait que c'est au niveau des plasmocytes, et aussi des lymphocytes, que sont synthétisées les immunoglobulines.

- Les myélomes "amylogènes" comportent souvent une protéine de Bence Jones.

- Au cours de la maladie amyloïde primitive et de certaines amyloses secondaires, on observe très souvent la présence d'une dysglobulinémie monoclonale complète ou de chaînes légères isolées et la fréquence de ces associations amylose-dysglobulinémie ou amylose-chaînes légères est manifestement supérieure à celle qui pourrait résulter d'une simple coïncidence.

Tous ces faits sont en faveur d'une relation étroite entre plasmocytes, immunoglobulines, et maladie amyloïde. Les récents travaux de GLENNER et de son école (52) (54) (55) sur la structure, la constitution immunochimique de la substance amyloïde, ainsi que les travaux expérimentaux prouvant l'origine cellulaire de l'amylose, ont apporté des arguments importants en faveur de cette hypothèse.

STRUCTURE ET CONSTITUTION IMMUNOCHIMIQUE DE L'AMYLOSE

L'amyloïdose, qu'elle soit humaine ou expérimentale (77), se présente en microscopie électronique sous forme de fibrilles qui sont disposées en amas enchevêtrés et disper-

sés au hasard, ou le plus souvent en faisceaux. Ces fibrilles ont un diamètre de 50 à 100 angströms, une longueur de plusieurs milliers d'angströms, et une périodicité transversale de 40 angströms. C'est cette structure fibrillaire qui explique certains caractères de la substance amyloïde, sa biréfringence en lumière polarisée, l'absorption non spécifique de nombreuses substances, qui ont rendu difficile, pendant longtemps, son analyse biochimique.

La substance amyloïde est formée de deux fractions, une fraction glucidique (faite de mucopolysaccharides) et une fraction protéique (constituée de glucoprotéines) d'un poids moléculaire de 5 à 20000. Elle est insoluble dans l'eau, et résistante aux enzymes protéolytiques.

Enfin, GLENNER et Coll. (52) (54) (55) ont réussi à solubiliser la substance amyloïde dans de l'hypochloride guanidine 6M. Ils ont pu ainsi obtenir des protéines fibrillaires très pures, et entreprendre toute une série d'études physico-chimiques et immuno-chimiques. Ces travaux ont permis de montrer qu'il existe une similitude entre les fibrilles amyloïdes et les chaînes légères des immunoglobulines.

- La séquence des acides aminés des fibrilles amyloïdes est pratiquement identique à celle d'une protéine de Bence Jones, et en outre, comme pour cette dernière, l'analyse séquentielle de la protéine amyloïde est homogène, ce qui indique son origine probable à partir d'un seul clone cellulaire.

- La composition en acides aminés de la protéine amyloïde a pu être étudiée. Elle s'est révélée identique au fragment variable d'une chaîne légère d'immunoglobulines, ce qui explique pourquoi le poids moléculaire de la protéine amyloïde (5 à 20000) est dans la plupart des cas inférieur à celui des chaînes légères intactes (22500). Dans certains cas, néanmoins, la fraction glycoprotéique est constituée de chaînes légères intactes, comme le prouve son poids moléculaire alors proche de 22500.

- D'autre part, il semblerait que seules certaines régions variables possèdent une structure amyloïdogène, et que la région variable des chaînes légères lambda soit plus amylogène que celle des chaînes légères kappa. (On retrouve aussi dans les études cliniques, 2 fois plus de chaînes légères de type lambda dans les dysglobulinémies associées à l'amylose, alors que c'est l'inverse dans les myélomes sans amylose et les immunoglobulines normales).

- La protéine amyloïde a donc une portion constante portant l'antigénicité commune kappa ou lambda. Elle a aussi une portion variable ayant une antigénicité particulière à un patient donné. (C'est l'antigénicité idiotypique : chaque sujet a sa propre substance amyloïde).

- Le rôle des chaînes légères d'immunoglobulines, à l'origine de l'amylose, est confirmé par la formation in vitro de fibrilles amyloïdes à partir de chaînes légères soumises à une enzyme protéoytique, mais le mécanisme en reste inconnu.

L'ensemble de ces faits suggère que les précurseurs de la substance amyloïde peuvent être des fragments d'immunoglobulines monoclonales existant dans le sang circulant, parfois non décelés par les immuns sérums usuels (car ceux-ci ne sont, en fait, spécifiques que de la fraction constante kappa ou lambda de la chaîne légère), mais bien mis en évidence par des immuns sérums spécifiques pour un malade donné.

Cependant, il semble vraisemblable que certaines substances amyloïdes peuvent être faites d'autres portions d'immunoglobulines que de la portion variable des chaînes légères, voire même d'autres protéines que les immunoglobulines. C'est par exemple le cas de la substance amyloïde de certaines tumeurs des glandes endocrines à sécrétion polypeptidique (apumodas). Les études histochimiques de PEARSE et Coll. ont montré qu'elle ne contenait ni tryptophane, ni tyrosine, contrairement à l'immuno-

amyloïde décrite par GLENNER. OSSERMAN signale également ce fait au cours d'amylose de type secondaire (il appelle la protéine non immunoglobulinique protéine A). GLENNER lui-même trouvait que parfois le poids moléculaire de la protéine amyloïde était compris entre 18000 (poids moléculaire d'une région variable de chaîne légère) et 22500 (poids moléculaire d'une chaîne légère intacte). Il pensait que les fibrilles amyloïdes pouvaient alors contenir soit une partie de la région commune soit des composés non protéiques.

ORIGINE CELLULAIRE DE LA SUBSTANCE AMYLOIDE

De nombreux travaux plaident en faveur de la formation in situ de la substance amyloïde par les cellules réticulo-endothéliales.

- Au cours de l'amylose expérimentale, obtenue le plus souvent par un processus immunitaire (injections répétées de caséinate de soude ou d'autres substances), on observe une prolifération des cellules réticuloendothéliales et plasmocytaires, qui précède et accompagne les dépôts de substance amyloïde, et qui va de pair avec une augmentation des gamma-globulines (116).

- Les études effectuées en microscopie électronique montrent que les fibrilles amyloïdes apparaissent au contact même des cellules réticulo-endothéliales, dans les invaginations de la membrane plasmatique. On a même pu les déceler dans des vacuoles intracytoplasmiques (77) (111).

- L'origine cellulaire de l'amylose a été encore confirmée par les expériences effectuées en culture de tissus (111) : les cellules réticulo-endothéliales de souris porteuses de maladie amyloïde induite, continuent à synthétiser de la substance amyloïde quand on les cultive in vitro.

- Enfin, RANLOV et JANIGAN (94) ont réussi à transférer l'amylose d'un animal à un autre, par transplants, soit de cellules entières, soit de fractions sub-cellulaires.

CONCLUSIONS

Les travaux de GLENNER démontrent que parfois, la fraction glycoprotéique des fibrilles amyloïdes est formée d'une chaîne légère d'immunoglobuline, de type kappa, ou surtout lambda, ou seulement de la fraction variable de ces mêmes chaînes légères. Ces travaux montrent également que la substance amyloïde semble provenir d'un clone unique de cellules formant ces chaînes légères d'immunoglobulines.

Par ailleurs, des travaux récents ont montré l'origine cellulaire de la substance amyloïde, qui serait formée in situ par les cellules réticulo-endothéliales, ce qui permet également d'affirmer le rôle des facteurs immunologiques.

Il est alors possible de concevoir :

- Le mécanisme de formation des fibrilles amyloïdes à partir des chaînes légères.
- Un schéma évolutif de la réponse immunitaire à l'amylose.
- Une approche thérapeutique.

Mécanisme de formation des fibrilles amyloïdes.

Pour GLENNER, les immunoglobulines entières ou fragmentées, dans certaines circonstances, vont être captées par les macrophages. Leur protéolyse enzymatique intra-lysozomiale aboutirait à la libération du fragment variable et d'agrégats qui seront excrétés par la cellule sous forme de fibrilles amyloïdes. Un autre mécanisme, évoqué aussi par GLENNER et à rapprocher du précédent, consisterait en une digestion incomplète de la chaîne légère, secondaire à une saturation des diverses enzymes du

macrophage, cette saturation étant elle-même consécutive à un taux de chaînes légères circulantes trop élevé, et ce serait cette digestion incomplète qui aboutirait à la formation de la fibrille amyloïde.

Schéma évolutif possible de la réponse immunitaire à l'amylose.

Tous ces faits permettent de mieux comprendre les circonstances d'apparition de la maladie amyloïde.

- On sait que chez le sujet normal, chaque clone de lymphocytes B porte des immunoglobulines de surface possédant une spécificité vis-à-vis d'un antigène donné.

- On peut concevoir, avec GLENNER, que l'introduction dans l'organisme d'un antigène x, encore inconnu, déclenche des phénomènes complexes, qui conduisent à la prolifération sélective du clone de lymphocytes B correspondant.

- Les lymphocytes se différencient alors en plasmocytes producteurs d'une certaine quantité d'anticorps. Le résultat en est la mise en circulation d'immunoglobulines monoclonales.

- Si la prolifération est suffisamment importante, il en résultera un tableau de dysglobulinémie monoclonale.

- Les cellules en prolifération :
  - -peuvent rester bénignes (la stabilité durant de nombreuses années, et surtout la diminution du taux de l'immunoglobuline le prouvent),
  - -mais elles peuvent aussi subir une transformation maligne, réalisant alors un tableau de myélome.

- Si de plus, ces plasmocytes, à la suite d'une déviation des processus de formation des immunoglobulines (= dysfonctionnement , = dyscrasie plasmocytaire), synthétisent en excès des chaînes

légères, celles-ci, ne pouvant se lier aux chaînes lourdes, sont excrétées sous forme libre, en même temps que l'immunoglobuline monoclonale complète.

- Les chaînes légères, dans certains cas, pourront alors se transformer en fibrilles amyloïdes.

Au cours des amyloses secondaires, on peut imaginer qu'une stimulation antigénique prolongée entraîne la formation de complexes antigènes-anticorps qui, catabolisés dans les macrophages en fractions immunoglobuliniques, pourraient alors aboutir à la formation des fibrilles amyloïdes.

L'amylose du vieillard ne surprend pas, survenant sur un terrain où de nombreux troubles de l'immunité sont rencontrés.

Les amyloses des agammaglobulinémies ne viennent pas contredire ces hypothèses, car en fait il s'agit d'hypogammaglobulinémies, et il est donc possible de concevoir, par dyscrasie plasmocytaire, la production d'une faible quantité de chaînes légères.

Quant aux amyloses héréditaires, elles ne semblent pas rentrer dans ce schéma, mais leur mécanisme est encore inconnu.

Approche thérapeutique.

Cette manière de concevoir l'amylose comme un aboutissement d'une série de troubles du système immunitaire, malgré encore de nombreuses inconnues, est intéressante, car elle permet d'envisager une approche thérapeutique de cette maladie. On peut en effet concevoir une intervention à tous les stades :

- Suppression de stimuli antigéniques connus (processus infectieux,

tumeurs), aboutissant dans quelques cas à une guérison de l'amylose

- Inhibition de la synthèse des immunoglobulines par les immunodépresseurs.

- Elimination des chaînes légères circulantes (en faisant passer le sérum du malade sur un immuno-absorbant couplé à des anticorps anti-chaînes légères) GLENNER (53).

Des essais de traitement de l'amylose par ces deux derniers procédés thérapeutiques ont été faits, mais il semble encore trop tôt pour se prononcer sur leur valeur.

C O N C L U S I O N S

Nous nous sommes efforcés de contribuer à l'étude de l'amylose gastrique et des rapports qui paraissent unir l'amylose et les dysglobulinémies monoclonales en fonction d'une revue de la littérature et des données recueillies dans une observation personnelle.

Cette observation concernait une femme chez qui une amylose systématisée, révélée à 79 ans par sa localisation gastrique, semblait constituer l'aboutissant d'une dysglobulinémie découverte quatorze ans plus tôt. Cette dysglobulinémie avait initialement tous les caractères d'une gammapathie monoclonale bénigne. L'amylose gastrique, révélée par une hématémèse, fut diagnostiquée sur les données de la biopsie gastrique, alors que le transit gastro-duodénal et la fibroscopie montraient des images évocatrices d'un cancer de l'antre, hémorragique et végétant. La traduction biologique de la dysglobulinémie comportait alors, outre la présence d'une paraprotéine de type IgG à chaînes légères kappa, un effondrement des autres immunoglobulines. La plasmocytose médullaire restait discrète, faite d'éléments non dystrophiques, et aucune atteinte osseuse n'était décelée. La progression de l'amylose aboutit à la mort huit mois après sa découverte, dans un tableau d'insuffisance cardio-respiratoire. A l'autopsie, l'amylose, qui atteignait pratiquement tous les organes, prédominait au niveau de la langue, de l'estomac et du coeur. Si le squelette était le siège d'une infiltration plasmocytaire assez diffuse, ces plasmocytes n'avaient nulle part un aspect suffisamment dystrophique pour que l'on puisse porter le diagnostic de myélome.

Si l'amylose gastrique est fréquente anatomiquement, elle a rarement une traduction clinique. On ne retrouve dans la littérature qu'une vingtaine de cas où cette localisation a été révélatrice.
En pareil cas, les signes cliniques d'appel peuvent être représentés par des douleurs épigastriques vagues, des hématémèses, comme ce fut le cas pour notre malade, des vomissements, et même un tableau de sténose du pylore.
Les aspects radiologiques évoquent le plus souvent un cancer de l'antre gastrique, avec des images de lacune antrale associée ou non à des ulcérations, ou de sténose pylorique, avec un défilé rigide, irrégulier.
Le syndrome chimique peut comporter une absence d'acidité libre ou une achlorhydrie avec diminution du facteur intrinsèque.
L'aspect gastroscopique n'a rien de bien spécifique, mais cet examen permet le prélèvement biopsique qui seul affirme le diagnostic, à condition toutefois qu'il soit fait en profondeur, car l'amylose se localise surtout dans les couches profondes musculaires.

La fréquence relativement grande de l'amylose au cours de la maladie de KAHLER (et plus accessoirement au cours de la maladie de WALDENSTROM) et celle avec laquelle une dysglobulinémie monoclonale est découverte chez les sujets souffrant d'une amylose, permettent d'affirmer l'existence de liens entre ces deux types d'affections.
Cette impression se trouve renforcée par les données des divers travaux récents. Certains d'entre eux ont en effet mis en évidence une similitude étroite entre les fibrilles de la substance amyloïde et certains fragments de chaînes légères des immunoglobulines, quant à leur ultrastructure et leur composition immunochimique. D'autres travaux suggèrent une origine cellulaire et vraisemblablement monoclonale de la substance amyloïde.

Notre observation semble bien répondre à ce schéma.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'observations affirmant comme ici l'antériorité très franche d'une dysglobulinémie monoclonale d'allure bénigne, par rapport à une amylose extériorisée de nombreuses années plus tar dont l'évolution a été mortelle, sans que l'on assiste finalemen à l'apparition d'un myélome.

C'est pourquoi il nous a paru intéressant de la rapporter ici.

B I B L I O G R A P H I E

1. ALAOUI A., POTET F., JUNOT S., PIERON R., KOURILSKY R., ORCEL L.
WALDENSTROM et amylose à propos d'1 observation.
Sem. Hôp. Paris, Mars 1969, 45; N°12, 768-776.

2. ALBRECHTSEN R., NIELSEN A.
gastro-intestinal amyloïde simulerende scirrhus ventriculi.
Ugesk. Laeg. 1971, 133, 506-507.

3. ALCALAY M., REBOUX J.F., VIVANT J., FAUVET J.M., BONTOUX D.
Polyarthrite séro- négative, vascularite et double gammapathie monoclonale IgG et IgD non myélomateuse.
Rev. du Rhum., Nov 1974, 41, N°11, 693-697.

4. AXELSSON U., BACCHMANN R., HALLEN J.
Frequency of pathological proteins (M. Components) in 6995 sera from an adult population.
Acta Med. Scand., 1966, 179, 235.

5. AXELSSON U., HALLEN J.,
Review of 54 subjects with monoclonal gammapathy.
Brit. J. Haemat. 1968; 15, 417-420.

6. AXELSONN U., HALLEN J.
A population study on monoclonal gammapathy.
Acta Med. Scand. , 1972, 191, 111-113.

7. AXELSSON U., HALLEN J.
Familial occurence of pathological serum-proteins of different gammaglobulin groups.
Lancet, 1965, 11, 369.

8. BARIETY J., FRITEL D., LAGRUE H., MILLIEZ P.
Les amyloïdoses rénales avec paraprotéinémies.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 1966, 117-127.

8.b BARIETY J.
La maladie amyloïde.
Rev. Prat. 1974, 21, 1845.

9. BARTH W.F., WILLERSON J.T., WALDMANN T.A., DECKER J.L.
Primary amyloidosis : clinical, immunochimical and immunoglobulin metabolism studies in 15 patients.
Am. J. Med., 1969, 47, 259-273.

10. BERO G.L.
Amyloidosis : clinical and pathological manifestations with a report of 12 cases.
Ann. Int. Med., 1957, 46, 931.

11. BILSKI-PASQUIER G., ZITTOUN R., HOMBERG J. C.
Paraprotéines IgG et IgA non myélomateuses.
Sem. Hôp. Paris, 1968, 44, 145-161.

12. BOTURA C., FERRARRI I., EIGA A.A.
Chromosome abnormalities in WALDENSTROM's macroglobulinemia.
Lancet, 1961, I, 1170.

13. BUCHANAN J.G., SCOTT P.J., Mc LACHLAN E.M., SMITH F.
A chromosome translocation in association with periarteritis nodosa and macroglobulinemia.
Am. J. Med. 967, 42, 1003-1010.

14. BRANDT K., CATHCART E.S., STREIFF R., COHEN A.S.
Amyloidosis of the stomach associated with impaired gastric secretion of intrinsic factor and the development of vitamin B12 deficiency.
Israel J. Med. Sc., 1968, 4, 1005-1011.

15. BRANDT K., CATHCART E.S., COHEN A.S.
A clinical analysis of the course and prognosis of 42 patients with amyloidosis.
Ann. J. Med., 1968, 44, 955.

16. BRIGGS G.W.
Amyloidosis.
Ann. Int. Med., 1961, 55, 943-957.

17. BROOMS B., BANK S., MARKS Ch.,MILNER Ch., BAKER P.
Ischemic colitis, gastric ulceration and malabsorption in a case of primary amyloidosis.
Gastoenterology, 1969, 57, 319-323.

18. BROUSTET A., STAEFFEN J., MOULINIER J., HARTMANN L., MORETTI G.
Anomalies chromosomiques dans 18 cas de macroglobulinémies de WALDENSTROM.
Presse Med., 1966, 74, 2286.

19. CALKINS E., COHEN A.A.
Diagnosis of amyloidosis.
Bull. Rheum. Dis., 1960, 10,215.

20. CATHCART E.S.
An immunologic study of 62 patients with biopsy proved disease.
Am. J. Med., 1972, 52, 93-101.

21. CATHCART E.S., RITCHIE R.F., BRANDT K., COHEN A.S.
Immunoglobulins and amyloidosis.
Arthritis Rheum., 1968, II, 472.

22. CAYLA J., ARTHAUD R., COSTE F.
Métastases du cancer du rein chez l'adulte à propos de 38 cas.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 2081-2098.

23. CAZALIS P., DRYLL A., KAHN F., ROUSSELET F., LEQUESNE M. S de SEZE
Rhumatismes inflammatoires et gammapathies monoclonales bénignes aspects cliniques et devenir. A propos de 24 observations.
Rev. du Rhum., Nov.1974, N°11, 41, 698-702.

24. CLAUVEL J.P.
Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique en l'absence de maladie de KAHLER.
Thèse Med. Paris, N°260, 1968.

25. CLAUVELJ.P., DANNON F., SELIGMAN M.
Immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de WALDENSTROM. Evolution dans 54 observations.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1971, II, 667-687.

26. COHEN A.S., GROSS E., SHIRAHAMA T.
Light and electron microscopic autoradiographic demonstration of local amyloid formation in spleen explants.
Am. J. Path., 1965, 47, 1079-1111.

27. COHEN A.S., CATHCART E.S.
Amyloidosis and immunoglobulins.
Adv. Int. Med., 1974, 19, 41-55.

28. COHEN T., LOERY W.
Peroral mucosal biopsy in the diagnosis of gastrointestinal amyloidosis.
Am. J. Gastroen., 1963, 39, 165-172.

29. COOLEY R.
Primary amyloidosis with involvement of the stomach.
Am. J. Roengenol., 1953, 70, 428-436.

30. CORTINAS DE NAVAS M.C.
Les anomalies chromosomiques au cours des hémopathies malignes et non malignes. Une étude de 71 cas.
Monogr. Ann. Genet., Expansion Ed., Paris, 1969.

31. COSTE F., DELBARRE F., BRASSET F., TABARY J.C.
Maladie de KAHLER atypique avec manifestations glosso-digito-palpébrales.
Sem. Hôp. Paris, 1957, 20, 1257-1264.

32. COSTE T., SYROTAT., TEXIER J., PARAF A.
Amylose gastrique primitive isolée, 1 cas, et revue de la littérature.
Arch. Fr. App. Dig., 1973, 62, 67-74.

33. DAHLIN
Primary amyloidosis : report of 6 cases.
Am. J. Path., 1949, 25, 105-123.

34. DAHLIN
Secondary amyloidosis.
Ann. Int. Med., 1949, 31, 105.

35. DAHLIN D.C.
Classification and general aspects of amyloidosis.
M. Clin. North America., 1950, 34, 1107-1111.

36. DANNON F. CLAUVEL J.P., SELIGMANN M.
Les paraprotéines de type IgG et IgA en dehors de la maladie de KAHLER
Rev. Fr. d'Ed. Clin. Bio., 1967, 12, 681-701.

37. DANNON F., SELIGMANN M.
Transient human monoclonal immunoglobulins.
Scand. J. Immunol., 1972, I, 323-328.

38. DEBRAY J.
L'amyloïdose primitive dans le cadre des dysglobulinémies primitives.
Rev. Prat., 1968, 18, 1727.

38b. DEBRAY J., BERMAN H.
Les amyloses digestives.
Rev. Prat., 1974, 21, 1929-1954.

39. DELBARRE F., SIGUIER F., GODEAU P., SAPORTA L., SELIGMANN M.
La maladie de KAHLER à plasmocytes "non excrétants" (à propos de 2observations sans paraprotéine sérique ni urinaire.Identification de la paraprotéine dans les plasmocytes par immunofluorescence).
Ann. Med. Int., 1970, 121, 537.

40. DELMAS-MARSALET Y.
Méthodes d'études et classification des dysglobulinémies.
Lille Med., 1972, 17, 1029-1033.

41. DERYCKE C., FINE J.M., BOFFA G.A.
Dysglobulinémies essentielles chez les sujets âgés.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1965, 5, 729-738.

42. DIET J.et Coll.
Forme angineuse de la maladie de WALDENSTROM. Etude biologique de la paraprotéinémie, des troubles de la coagulation et des anomalies chromosomiques.
Presse Med., 1967, 75, N°33, 1701-1702.

43. DRIVSHOLM A.
Myelomatosis clinical and biochemical study of 105 cases.
Acta. Med. Scand., 1964, 176, 509.

44. DRYLL A., ROUSSELET F., RYCKEWAERT A., KAHN M.F., DUGUET M. DE SEZE S.
Rhumatimes inflammatoires et paraprotéinémies en dehors du myélome et de la maladie de WALDENSTROM. Etude de 18 observations personnelles de cette association.
Sem. Hôp. Paris, 1969, 45, 2135-2147.

45. DUHAMEL G., SULTAN C., VERGOS D., ANDRE R.
Les localisations à la moëlle osseuse de l'amylose dans les dysglobulinémies. Recherche par la fluorescence sur la biopsie de moëlle.
Presse Med., 1967, 75, 1289.

46. DUGUE M., ROUSSELET F., KAHN M.F., GIRAD M.L.
Etudes biologiques sur 559 cas de paraprotéinémies.
Clin. Chim. Acta., 1971, 33, 75-86.

47. EISEN H.N.
Primary systemic amyloidosis.
Am. J. Med., 1946, I, 144-160.

47. FRUHLING L., KEMPF J., CHADLI A.
Les amyloïdoses dans les affections malignes à plasmocytes : les paramyloïdoses.
Ann. Anat. Path., 1962, 7, 87.

49. GEORGIADES D.E., ZAMBOURGAS D.A., KALACONAS P.
Amyloïdose monoviscèrale de l'estomac, à propos d'un cas.
Presse Med., 1961, 68, 2607-2609

50. GILAT T., REVACH M., SOHAR E.
Deposition of amyloid in the gastrointestinal tract.
Gut., 1969, 10, 98-104.

51. GILAT T., SPIRO H.
Amyloidosis and the gut.
Am. J. Dig. Dis., 1968, 13, 619-633.

52. GLENNER G.G., EIN D., TERRY W.
The immunoglobulin origin of amyloid.
Am. J. Med., 1972,52, 141-147.

53. GLENNER G.G.
The pathogenic and therapeutic implications of the discovery of the immunoglobulin origin of amyloid fibrils.
Hum. Path., 1972, 3, 157.

54. GLENNER G.G.
Immunoglobulin and amyloid fibril proteins.
Brit. J. Haemat., 1973, 24, 533-537.

55. GLENNER G.G., TERRY W., ISERSKY C.
Amyloidosis : its nature and pathogenis.
Seminars in Haemat., 1973, 10, 65-86.

56. GODEAU P., HERREMAN G., CENAC A., DE SAINT MAUR P., OLLIER M.P. HARTMANN L.
Maladie de WALDENSTROM, amylose et endocardite marastique.
Ann. Med. Int., Mars 1974, 125, N°3, 285-294.

57. GOLDEN
Primary systemic amyloidosis of alimentary tract.
Arch. Int. Med., 1945, 75, 413-416.

58. GRANT J.A., BLUMENSCHEIN G.R., BUCKLEY C.E.
Familial paraproteinemia.
Arch. Int. Med., 1971, 128, 427-431.

59. HALLEN J.
Discrete gammaglobulin M. Components in serum clinical study of 150 cases without myelomatosis.
Acta Med. Scand., 1967, supl.462.

60. HARTWICH G., ELSTER K., OTTENJANN R.
Hâmorrhgisch erosive antrum gastric auf dem boden einer amyloidose bei lymphogranulomatose.
Med. Klin., 1970, 65, 2117-2220.

61. HATCHUEL R.
Problèmes posés par la découverte d'une paraprotéine IgG ou IgA non myélomateuse au cours d'une polyarthrite rhumatoïde à propos d'1 cas.
Thèse Paris 1970.

62. HIGGINS W.H., HIGGINS W.H. Jr.
Primary amyloidosis.
Am. J. Med. Sc., 1950, 220, 610-613.

63. HILLEMAND P., TAILHEFER A., GRICOUROHH E., REBOUL J., VALLA A.
Amylose atypique à prédominance gastrique.
Arch. Fr. App. Dig., 1958, 47, 645-663.

64. HOBBS J.R.
Immunochimical classes of myelomatosis including data from a therapeutic trial conducted by a medical council working party.
Brit. J. Haemat., 1969, 16, 599.

65. HOUSTON E.W., RITZMAN S.E., LEVIN W.C.
Chromosomal aberrations common to 3 types of monoclonal gammapathies.
Blood, 1967, 29, 214-232.

66. INTRIERE A., BROWN C.
Primary amyloidosis : report of a case of gastric involvement only.
Gastroenterology, 1956, 30, 833-838.

67. ISOBE T., OSSERMAN E.F.
Pathologic conditions associated with plasma cell dyscrasia : a study of 806 cases.
Ann. N.Y. Acad. Sc., 1971, 190, 507-518.

68. ISOBE T., OSSERMAN E.F.
Pattern of amyloidosis and their association with plasma cell dyscrasia, monoclonal immunoglobulin and Bence Jones.
New Engl. J. Med., 1974, 28, 473-477.

69. JARNUM S.
Gastrointestinal haemorrhage and protein loss in primary amyloidosis.
Gut., 1965, 6, 14-18.

70. JONES N.F., HILTON P.J., TIGHE J.R., HOBBS J.R.
Treatment of primary renal amyloidosis with Melphalan.
Lancet, 1972, 2, 616.

71. KIMBALL K.G.
Amyloidosis in association with neoplasic disease. Report of an unusual case and clinic pathological experience at Memorial Center for cancer, and allied diseases during eleven years (1948-1958).
Ann. Int. Med., 1961, 55, 958-974.

72. KLINGENBERG P.
Amyloidosis of gastrointestinal tract simulating gastric carcinomia.
Am. J. Surg., 1958, 96, 713-715.

73. KORELITZ B., SPINDELL L.
Gastrointestinal amyloidosis : report of a case and review of a clinical and radiological aspect.
J. Mount. Sinai. Hosp., 1956, 23, 683-696.

74. KYLE R.A., BAYRD E.D.
Rapport entre l'amyloïdose primitive diffuse et le myélome à propos de 81 cas.
Arch. Int. Med., 1961, 107, N°3, 344-353.

75. KYLE R.A., BAYRD E.D.
Benign monoclonal gammapathy, a potentially malignant condition?
Amer. J. Med., 1966, 40, 426.

76. KYLE R.A., FINKELSTEINS., ELVEBACK L.R., KURLAND L.T.
Incidence of monoclonal proteins in a Minnesota community with a clauster of multiple myeloma.
Blood, 1972, 40, 719-724.

77. LAGRUE G., BARIETY J.
Les amyloïdoses.
Ann. Biol. Clin., 1972, 30, 467-480.

77b. LAGRUE G.
Les grandes variétés étiologiques des maladies amyloïdes.
Rev. Prat., 1974, 21, 1843-1994.

78. LECOULANT P., DAVID-CHAUSSE J., TEXIER L.
L'amyloïdose systématisée primitive.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 176.

79. LECOULANT P., TEXIER L., MALEVILLE J.
Maladie amyloïde et cancer.
Pathol. et Biol., 1961, 9, 1587.

80. LEGGE D., CARSON H., WOLLAEGER E.
Roentgenologic appearance of systemic amyloidosis involving gastrointestinal tract.
Am. J. Roentgenol., 1970, 110, 406-412.

81. LIEVRE J.A., CAMUS J.P., CHOMETTE G., GUILLIEN P.; CROUZET J. VITALE C.
Amylose révélatrice d'une cryptoleucose plasmocytaire chez une femme enceinte.
Sem. Hôp. Paris, 1971, 47, 1619.

82? LIMAS C., WRIGHT J.R., MATSUZAKI M., CALKINS R.
Amyloïdose et myélome : une réévaluation sur une population.
Am. J. Med., 1973, 54, N°2, 166-173.

83. LINDSTROM F.D., HARDY W.R., EBEBERLE B.J., WILLIAMS J.R.
Multiple myeloma and benign monoclonal gammapathy differenciation by immunofluorescence of lymphocytes.
Ann. Int. Med., 1973, 78, 837-844.

84. LORRIAUX A., SMADJA A., BAILLET J., CAPRON J., DENOEUX J.
Syndrome neurodigestif révélateur d'une amylose primitive, à propos d'1 cas.
Lille Med., 1969, 14, 1031-1036.

85. MAGNUS-LEVY A.
Amyloïdose dans le myélome multiple.Progrès observés en 50 ans.
J. Mount. Sinai Hosp., 1952, 19, N°1, 8-9.

86. MALEVILLE J., HEID E., ROUSSELOT P., BERGUEND H., GROSSHANDS E. ARAUJO A.
Purpura dysglobulinémique et syndrome de GOUGEROT-SJOGREN. Révélation ultérieure d'une réticulose maligne à tendance plasmocytaire.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1967, 74, 696-698.

87. MASSE R., SALEUN J.P., ROLLAND A.
Dysprotéinémie dans une sclérodermie généralisée.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1967, 74,822-826.

88. MATTEWS W.H.
Primary systemic amyloidosis.
Am. J. Med. Sci., 1954, 228, 317-333.

89. MENKES C.J., HERREMAN G., PREUD'HOMME J.L., GODEAU P., DELBARRE F.
Myélome à plasmocytes non sécrétants (à propos de 2 nouvelles observations).
Nouv. Presse Med., 1966, I, 309-312.

90. MERRIL R.
Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. A review of the problems with the report of a representative case.
Am. J. Dig. Dis., 1966, II, 489-494.

91. NORGAARD O.
Recherche sur l'évolution préclinique du myélome multiple.
Acta. Med. Scand., 1964, 176, 137.

92. OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K., TALAL N.
The pathogenis of amyloidosis.
Seminars Haemat., 1964, 1, 3-85.

93. OSSERMAN E.F., TAKATSUKI K., TALAL N.
The pathogenis of amyloidosis.
Seminars Haemat., 1965, 4, 28-34.

94. RANLOV P.
Immunological and pathogenetical studies on experimental amyloidosis in mice.
Symposium international sur l'amyloïdose, Groningen 1967.
(Experta. Medica. Amsterdam 1967) p. 316;

95. ROLVTHINSTAD
Primary amyloidosis.
Acta Med. Scand., 1951, 140, 1-11.

96. RUKAVINA J.
Primary systemic amyloidosis.
Medecine, 1956, 35, 239-334.

97. RUTLEGGER
Primary amyloidosis of the stomach.
Texas St. J. Med., 1962, 58, 18-20.

98. SANY J., MORLOCK G., SERE H., ROBINET-LEVY M.
Dysglobulinémies au cours de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. du Rhum., 1974, 41, N°11, 685-692.

99. SAPORTA L., MERY C.
Les myélomes à plasmocytes non "sécrétants" et non "excrétants"
Rev. Med., Juil.1974, N°26, 1665.

100. SCHULIZ R.T., CALKINS E., MILGROM F., WITEBSKY E.
Association of gammaglobulin with amyloid.
Amer. J. Path., 1966, 48, 1.

101. SCHWARTZ P., KURUCZ J., KURUCZ A.
Sur l'amylose des états préséniles et séniles.
Presse Med., 1964, 72, 3341-3344.

102. SELIGMAN M.
Les globulines myélomateuses ne sont pas pathognomoniques de la maladie de KAHLER.
Presse Med., 1967, 75, 1631.

103. SELIGMAN M.
La structure des immunoglobulines normales et pathologiques.
Presse Med., 1967, 75, 2243-2244.

104. SELIGMAN M.
Données récentes sur les immunoglobulines monoclonales.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1970, 10, 329-334.

105. SELIGMAN M.
A genetic predisposition to WALDENSTROM's macroglobulinemia.
Acta Med. Scand., 1966, 179, supl.445, 140.

106. SELIGMAN M.
La structure des immunoglobulines humaines normales et pathologiques.
Presse Med. 1967, 2243-2244.

107. SHIPPS F.C., BRANNAN D.D.
Roentgenological findings in amyloidosis of the stomach, case report.
Am. J. Roentgenol., 1952, 68, 204-208.

108. SHNIDER B., BURKA P.
Amyloid disease of the stomach simulating gastric carcinomia.
Gastroenterology, 1955, 28, 424-430.

109. SNAPPER I., TYRNER L.B., MOSCOVITZ H.L.
Multiple myeloma.
1 Vol., 168 p., Grune and Stratton Ed. New York, 1953.

110. SOLOMON A., FAHEY J.T.
Bence Jones proteinemia.
Am. J. Med., 1964, 37, 206.

111. SORENSON G.D., BARI W.A.
Murine amyloid deposits and cellular relationships.
Amsterdam, Experta Medica Foundation, 1968, 58.

112. SPENGLER G.A., BUTLER R., FISCHER C., RYSSEL H.J., SCHMID E., SIEBNER H.
On the question of familial occurence of paraproteinemia.
Helv. Med. Acta., 1966, 33, 208.

113. STEVENS A.M.
Evolution of multiple myeloma.
Arch. Int Med., 1965, 115, 90.

114. STREIFF J.W., HUMBERG J.C., BERTRAND F., WATELET M., FAYSANT P.
Fréquence des gammapathies monoclonales isolées. Confrontations biochimiques à propos de 394 cas d'immunoglobulines pathologiques.
Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1972, II, 636-641.

115. SYMMERS W.
Primary amyloidosis, a review.
J. Clin. Path., 1956, 9, 188-211.

116. TEILUM G.
Pathogenis of amyloidosis, the two-phase cellular theory of local secretion.
Acta Path. Microbio. Scand., 1964, 61, 21-45.

117. TOURAINE M., REVUZ J., CLAUVEL J.P.
Amylose et dysglobulinémies monoclonales.
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 1970, 77, 566 573.

118. WALDENSTROM J.
Hypergammaglobulinemia as a clinical hematological problem : a study in the gammapathies.
p. 266, in Progress in Hematology, L.M. Tocantins Ed. New York 1962, Vol.3, Grune and Stratton Ed.

119. WALDENSTROM J., WINBLAD S., HALLEN J., LIUGMAN S.
The occurence of benign essential monoclonal (M type) non macromolecular hyperglobulinemia and its differential diagnosis, studies in the gammapathies.
Acta Med. Scand., 1964, 176, 345.

120. WARTER J., MANTZ J.M., GILLET B.
Amylose et myélome.
CR du 35ème Congrès Français de Médecine, Tome 2, Masson Ed. Paris 1965, 259.

121. WILDHACK R.
Verlaufsbeobachtungen bei paraproteinamien.
Dtsch. Med. Wschr., 1969, 94, 157-163.

122. WILLIAMS et BAGGENTOSS
Amyloid tumor of stomach.
Cancer, 1952, 5, 249.

123. WOLLHEIM F., WILLIAMS R.C.
Immunoglobulin studies in 6 kindreds of patients with adult hypogammaglobulinemia.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 66, 433.

Vu, le Président de Thèse,
Professeur F. DELBARRE.

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur F. DELBARRE.

Vu et Permis d'imprimer
Le Président de la Faculté
J. FREZAL.